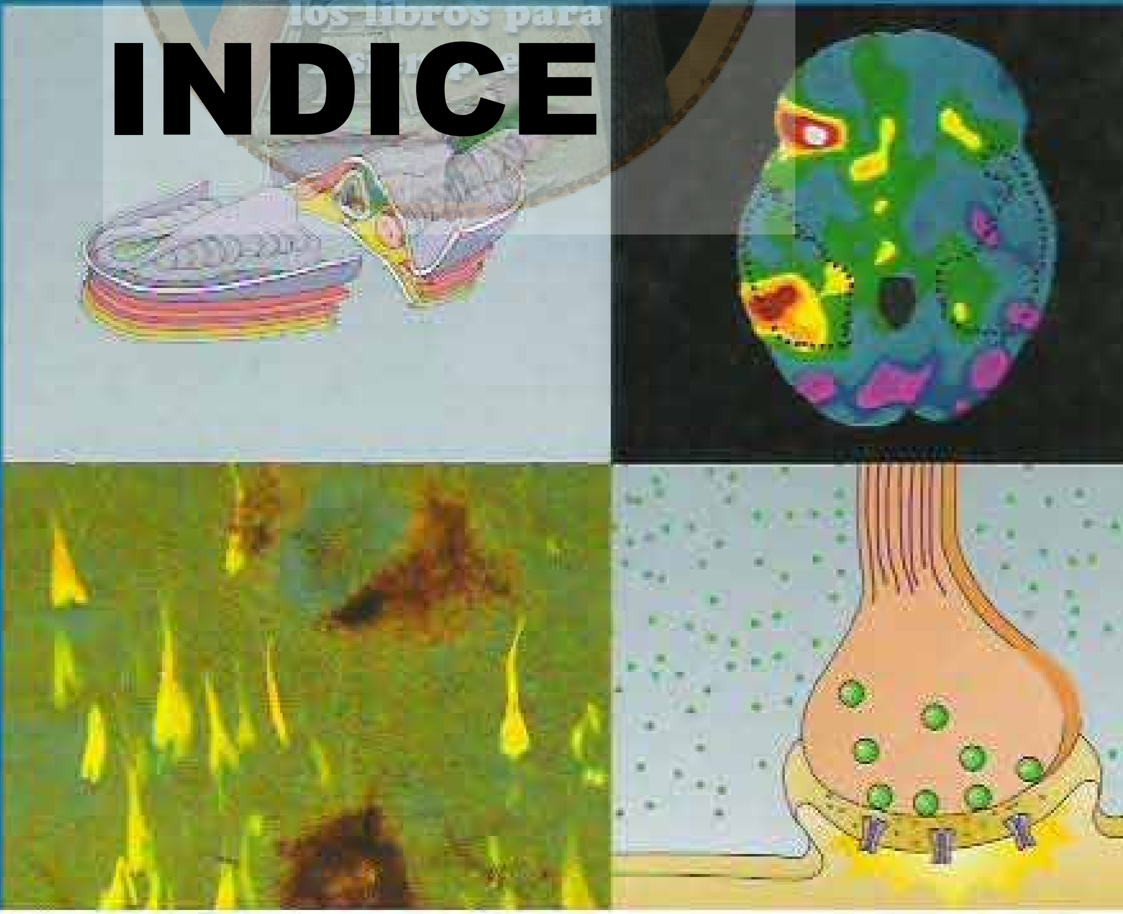
Purves • Augustine • Fitzpatrick • Hall •
LaMantia • McNamara • Williams

Neurociencia

3ª EDICIÓN

www.labibliotecamedica.org
"Donde se prestan los libros para

INDICE



EDITORIAL MEDICA
panamericana

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

Neurociencia

3ª EDICIÓN

www.labibliotecamedica.org
los libros para siempre

Directores:

DALE PURVES
GEORGE J. AUGUSTINE
DAVID FITZPATRICK
WILLIAM C. HALL
ANTHONY-SAMUEL LAMANTIA
JAMES O. MCNAMARA
S. MARK WILLIAMS

EDITORIAL MEDICA
panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO
e-mail: info@medicapanamericana.com
www.medicapanamericana.com

www.labibliotecamedica.org
"Donde se prestan los libros para siempre"

Índice abreviado

1. Estudio de los sistemas nerviosos de los seres humanos y otros animales 1

UNIDAD I SEÑALIZACIÓN NEURAL

2. Señales eléctricas de las células nerviosas 33
3. Permeabilidad de la membrana dependiente de voltaje 51
4. Canales y transportadores 75
5. Transmisión sináptica 101
6. Neurotransmisores, y sus receptores 141
7. Señalización molecular en el interior de las neuronas 179

UNIDAD II SENSIBILIDAD Y PROCESAMIENTO SENSITIVO

8. El sistema somatosensitivo 205
9. Dolor 227
10. Visión: el ojo 249
11. Vías visuales centrales 283
12. Sistema auditivo 309
13. Sistema vestibular 345
14. Sentidos químicos 369

UNIDAD III EL MOVIMIENTO Y SU CONTROL CENTRAL

15. Circuitos de la neurona motora inferior y su control motor 407
16. Control del tronco del encéfalo y la médula espinal por la neurona motora superior 433
17. Modulación del movimiento por los ganglios basales 459
18. Modulación del movimiento por el cerebelo 479
19. Movimientos oculares e integración sensitivomotora 499
20. Sistema motor visceral 517

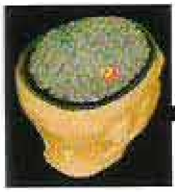
UNIDAD IV EL ENCÉFALO CAMBIANTE

21. Desarrollo encefálico en la fase temprana 553
22. Construcción de los circuitos neurales 583
23. Modificación de los circuitos encefálicos como resultado de la experiencia 617
24. Plasticidad de las sinapsis y los circuitos maduros 639

UNIDAD V FUNCIONES ENCEFÁLICAS COMPLEJAS

25. Cortezas de asociación 681
26. Lenguaje y habla 709
27. Sueño y vigilia 733
28. Las emociones 761
29. Sexo, sexualidad y el encéfalo 787
30. La memoria 811

APÉNDICE A EL TRONCO DEL ENCÉFALO Y LOS NERVIOS CRANEALES 837
APÉNDICE B LA IRRIGACIÓN VASCULAR, LAS MENINGES Y EL SISTEMA VENTRICULAR 845

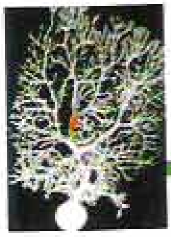


Índice

Prefacio xvii
Agradecimientos xviii

Capítulo 1 Estudio del sistema nervioso de los seres humanos y otros animales 1

Aspectos generales 1
Genética, genómica y encéfalo 1
Los componentes celulares del sistema nervioso 3
Neuronas 4
Células neurogliales 8
Diversidad celular en el sistema nervioso 10
Circuitos neurales 12
Organización general del sistema nervioso humano 15
Terminología neuroanatómica 17
Subdivisiones del sistema nervioso central 19
Principios de la organización de los sistemas neurales 21
Análisis funcional de los sistemas neurales 24
Análisis de la conducta compleja 26
Recuadro A Técnicas de imágenes encefálicas 27
Resumen 29



Unidad I SEÑALIZACIÓN NEURAL

Capítulo 2 Señales eléctricas de las células nerviosas 33

Aspectos generales 33
Potenciales eléctricos a través de la membrana de las células nerviosas 33
De qué modo los movimientos iónicos producen señales eléctricas 36
Las fuerzas que crean los potenciales de membrana 38
Equilibrio electroquímico en un medio ambiente con más de un ión permeable 40
Base iónica del potencial de membrana de reposo 41
Recuadro A Las notables neuronas gigantes del calamar 43
Base iónica de los potenciales de acción 46
Recuadro B Forma y nomenclatura de los potenciales de acción 47
Resumen 49

Capítulo 3 Permeabilidad de la membrana dependiente de voltaje 51

Aspectos generales 51
Corrientes iónicas a través de la membrana de las células nerviosas 51
Recuadro A Método de pinzamiento de voltaje 52
Dos tipos de corriente iónica dependientes de voltaje 53
Dos conductancias de membrana dependientes de voltaje 57
Reconstrucción del potencial de acción 59
Señalización a larga distancia por medio de los potenciales de acción 61
Recuadro B Umbral 62
Recuadro C Propiedades pasivas de la membrana 66

El período refractario 68
Aumento de la velocidad de conducción como resultado de la mielinización 68
Resumen 72
  Recuadro D Esclerosis múltiple 72

Capítulo 4 Canales y transportadores 75

Aspectos generales 75
Canales iónicos que participan en los potenciales de acción 75
  Recuadro A Método de pinzamiento zonal de membrana 76
Diversidad de los canales iónicos 80
  Recuadro B Expresión de los canales iónicos en los ovocitos de *Xenopus* 82
Canales iónicos con puerta de voltaje 83
Canales iónicos con puerta de ligando 85
Canales activados por el estiramiento y el calor 86
Estructura molecular de los canales iónicos 86
  Recuadro C Toxinas que envenenan los canales iónicos 90
  Recuadro D Enfermedades causadas por alteración de los canales iónicos 92
Los transportadores activos crean y mantienen los gradientes iónicos 94
Propiedades funcionales de la bomba de Na^+/K^+ 95
Estructura molecular de la bomba de Na^+/K^+ 96
Resumen 98

Capítulo 5 Transmisión sináptica 101

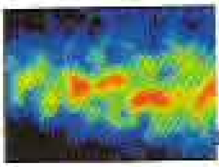
Aspectos generales 101
Sinapsis eléctricas 101
Transmisión de señales en las sinapsis químicas 104
Propiedades de los neurotransmisores 104
  Recuadro A Criterios que definen a un neurotransmisor 107
Liberación cuántica de los neurotransmisores 110
Liberación de transmisores de las vesículas sinápticas 112
Reciclado local de las vesículas sinápticas 114
Papel del calcio en la secreción de transmisores 116
  Recuadro B Enfermedades que afectan la terminación presináptica 118
Mecanismos moleculares de secreción de transmisores 120
Receptores de neurotransmisores 123
  Recuadro C Toxinas que afectan la liberación de neurotransmisores 125
Cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica durante la transmisión sináptica 126
Potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores 132
Suma de los potenciales sinápticos 134
Dos familias de receptores postsinápticos 136
Resumen 137

Capítulo 6 Neurotransmisores y sus receptores 141

Aspectos generales 141
Categorías de neurotransmisores 141
Acetilcolina 141
  Recuadro A Adicción 146
  Recuadro B Neurotoxinas que actúan sobre los receptores postsinápticos 148
Glutamato 150
  Recuadro C Miastenia grave: una enfermedad autoinmune de las sinapsis neuromusculares 153
GABA y glicina 156
  Recuadro D Excitotoxicidad en la lesión encefálica aguda 158
Aminas biógenas 160
  Recuadro E Aminas biógenas neurotransmisoras y trastornos psiquiátricos 162
ATP y otras purinas 166
Neurotransmisores peptídicos 167
Neurotransmisores no convencionales 171
  Recuadro F La marihuana y el encéfalo 175
Resumen 176

Capítulo 7 Señalización molecular en el interior de las neuronas 179

Aspectos generales 179
Estrategias de señalización molecular 179
Activación de las vías de señalización 181
Tipos de receptores 182
Proteínas G y sus puntos diana moleculares 184
Segundos mensajeros 187
Los blancos de los segundos mensajeros: proteincinasas y fosfatasas 190
Señalización nuclear 193
Ejemplos de transducción de señales neuronales 197
Resumen 200



Unidad II SENSIBILIDAD Y PROCESAMIENTO SENSITIVO

Capítulo 8 El sistema somatosensitivo 205

Aspectos generales 205
Receptores somatosensitivos cutáneos y subcutáneos 205
Mecanorreceptores especializados en recibir información táctil 208
Diferencias en la discriminación mecanosensitiva a través de la superficie corporal 210
- **Recuadro A Campos receptivos y mapas sensitivos en el grillo 211**
- **Recuadro B Aspectos dinámicos de los campos receptivos somatosensitivos 213**

Mecanorreceptores especializados en la propiocepción 214
Exploración táctil activa 216
Vía aferente principal para la información mecanosensitiva: sistema cordonal posterior-lemnisco medial 216
- **Recuadro C Dermatomas 219**

Porción trigeminal del sistema mecanosensitivo 220
Componentes somatosensitivos del tálamo 220
Corteza somatosensitiva 221
Representaciones corticales de orden superior 224
Resumen 224
- **Recuadro D Patrones de organización dentro de las cortezas sensitivas: módulos encefálicos 225**

Capítulo 9 Dolor 227

Aspectos generales 227
Nociceptores 227
Transducción de señales nociceptivas 229
- **Recuadro A Capsaicina 230**

Vías centrales del dolor 231
- **Recuadro B Dolor referido 233**
- **Recuadro C Vía de las columnas dorsales para el dolor visceral 236**

Sensibilización 238
- **Recuadro D Miembros fantasma y dolor fantasma 240**

Control descendente de la percepción del dolor 243
El efecto placebo 243
Bases fisiológicas de la modulación del dolor 244
Resumen 247

Capítulo 10 Visión: el ojo 249

Aspectos generales 249
Anatomía del ojo 249
Formación de las imágenes en la retina 251
- **Recuadro A La miopía y otros defectos de refracción 252**

La retina 254
Fototransducción 257
- **Recuadro B Retinitis pigmentaria 260**

Especialización funcional de los sistemas de bastones y conos 262
- **Recuadro C Degeneración macular 265**

Distribución anatómica de bastones y conos 266
Los conos y la visión de los colores 268
- **Recuadro D La importancia del contexto en la percepción del color 269**

Circuitos retinianos para detectar los cambios de luminancia 271
- **Recuadro E La percepción de la intensidad de la luz 273**

Contribución de los circuitos retinianos a la adaptación a la luz 278
Resumen 281

Capítulo 11 Vías visuales centrales 283

Aspectos generales 283
Proyecciones centrales de las células ganglionares de la retina 283
- **Recuadro A El punto ciego 286**

Representación retinotópica del campo visual 288
Defectos del campo visual 291
Organización funcional de la corteza estriada 293
Organización columnar de la corteza estriada 296
- **Recuadro B Estereogramas de puntos aleatorios y pasatiempos relacionados 297**

División del trabajo dentro de la vía visual primaria 300

Recuadro C **Imágenes ópticas de los dominios funcionales en la corteza visual 302**
Organización funcional de las áreas visuales extraestriadas 303
Resumen 307

Capítulo 12 Sistema auditivo 309
Aspectos generales 309
Sonido 309
Espectro audible 310
Recuadro A **Cuatro causas de pérdida auditiva adquirida 311**
Recuadro B **La música 312**
Sinopsis de la función auditiva 312
Oído externo 314
Oído medio 315
Recuadro C **Pérdida auditiva neurosensorial e implantes cocleares 316**
Oído interno 318
Recuadro D **El dulce sonido de la distorsión 321**
Células ciliadas y transducción mecanoeléctrica de las ondas sonoras 322
Dos tipos de células ciliadas en la cóclea 328
Sintonización y cronometrado en el nervio auditivo 329
De qué modo la información que proviene de la cóclea alcanza los puntos diana en el tronco del encéfalo 331
Integración de la información proveniente de los dos oídos 331
Vías monoaurales desde el núcleo coclear hasta el lemnisco lateral 335
Integración en el colículo inferior 336
Tálamo auditivo 336
Corteza auditiva 337
Recuadro E **Representación de los sonidos complejos en el encéfalo de los murciélagos y los seres humanos 340**
Resumen 342

Capítulo 13 Sistema vestibular 345
Aspectos generales 345
Laberinto vestibular 345
Células ciliadas vestibulares 346
Órganos con otolitos: utrículo y sáculo 348
Recuadro A **Un manual sobre navegación vestibular 349**
Recuadro B **Adaptación y modulación de las células ciliadas vestibulares 351**
De qué modo las neuronas de los órganos con otolitos perciben las fuerzas lineales 352
Conductos semicirculares 355
De qué modo los conductos semicirculares perciben las aceleraciones angulares 357
Vías centrales para estabilizar la mirada, la cabeza y la postura 357
Recuadro C **Irrigación con agua fría sobre el sistema vestibular 358**
Recuadro D **Las células de Mauthner en los peces 364**
Vías vestibulares hasta el tálamo y la corteza 365
Resumen 366

Capítulo 14 Sentidos químicos 369
Aspectos generales 369
Organización del sistema olfatorio 369
Percepción olfatoria en los seres humanos 371
Respuestas fisiológicas y conductuales a las sustancias odoríferas 373
Epitelio olfatorio y neuronas receptoras olfatorias 375
Recuadro A **Olfato, feromonas y conducta de la polilla halcón 376**
Transducción de las señales olfatorias 377
Receptores odoríferos 379
Codificación olfatoria 382
Recuadro B **"Codificación" temporal de la información olfatoria en los insectos 384**
Bulbo olfatorio 385
Proyecciones centrales del bulbo olfatorio 388
Organización del sistema del gusto 389
Percepción del gusto en los seres humanos 391
Respuestas idiosincrásicas a las sustancias gustativas 392
Organización del sistema gustativo periférico 394
Receptores gustativos y transducción de las señales gustativas 395
Codificación neural en el sistema gustativo 398
Quimiorrecepción trigeminal 399
Resumen 402

Unidad III EL MOVIMIENTO Y SU CONTROL CENTRAL

Capítulo 15 Circuitos de la neurona motora inferior y su control motor 407
Aspectos generales 407
Centros neurales responsables del movimiento 407
Relaciones neurona motora-músculo 409
La unidad motora 411
Regulación de la fuerza muscular 414
Circuito de la médula espinal que subyace a los reflejos de estiramiento muscular 416
Influencia de la actividad sensitiva sobre la conducta motora 419
Otra retroalimentación sensitiva que afecta el rendimiento motor 420
  Recuadro A **Locomoción en la sanguijuela y la lamprea 422**
Vías reflejas de la flexión 425
Circuito de la médula espinal y locomoción 425
  Recuadro B **Autonomía de los generadores centrales de patrones: evidencia proveniente del ganglio somatogástrico de la langosta 426**
Síndrome de la neurona motora inferior 428
  Recuadro C **Esclerosis lateral amiotrófica 429**
Resumen 430

Capítulo 16 Control del tronco del encéfalo y la médula espinal por la neurona motora superior 433
Aspectos generales 433
Control descendente del circuito de la médula espinal: información general 433
Centros de control motor en el tronco del encéfalo: neuronas motoras superiores que mantienen el equilibrio y la postura 437
  Recuadro A **La formación reticular 438**
Las vías corticoespinales y corticobulbares: neuronas motoras superiores que inician movimientos voluntarios complejos 443
Organización funcional de la corteza motora primaria 445
  Recuadro B **Patrones de debilidad facial y su importancia en la localización de la lesión neurológica 446**
La corteza premotora 449
  Recuadro C **¿Qué representan los mapas motores? 450**
  Recuadro D **Talentos sensitivomotores y espacio cortical 452**
Daño de las vías motoras descendentes: síndrome de la neurona motora superior 454
  Recuadro E **Tono muscular 456**
Resumen 457

Cuadro 17 Modulación del movimiento por los ganglios basales 459
Aspectos generales 459
Proyecciones hacia los ganglios basales 459
Proyecciones desde los ganglios basales hacia otras regiones encefálicas 464
Evidencia proveniente de estudios de los movimientos oculares 466
Circuitos dentro del sistema de los ganglios basales 467
  Recuadro A **Enfermedad de Huntington 469**
  Recuadro B **Enfermedad de Parkinson: una oportunidad para nuevos enfoques terapéuticos 472**
Resumen 475
  Recuadro C **Circuitos de los ganglios basales y funciones encefálicas no motoras 476**

Capítulo 18 Modulación del movimiento por el cerebelo 479
Aspectos generales 479
Organización del cerebelo 479
Proyecciones hacia el cerebelo 483
Proyecciones desde el cerebelo 484
Circuitos en el interior del cerebelo 485
Circuito cerebeloso y coordinación del movimiento en curso 489
- **Recuadro A Enfermedades por priones 490**

Otras consecuencias de las lesiones cerebelosas 493
- **Recuadro B Análisis genético de la función cerebelosa 494**

Resumen 496

Capítulo 19 Movimientos oculares e integración sensitivomotora 499
Aspectos generales 499
Importancia de los movimientos oculares 499
Acciones e inervación de los músculos extraoculares 500
- **Recuadro A Percepción de las imágenes retinianas estabilizadas 502**

Tipos de movimientos oculares y sus funciones 503
Control neural de los movimientos oculares sacádicos 505
- **Recuadro B Integración sensitivomotora en el colículo superior 510**

Control neural de los movimientos de seguimiento lento 513
Control neural de los movimientos de vergencia 514
Resumen 514

Capítulo 20 Sistema motor visceral 517
Aspectos generales 517
Primeros estudios del sistema motor visceral 517
Características distintas del sistema motor visceral 518
División simpática del sistema motor visceral 519
División parasimpática del sistema motor visceral 525
Sistema nervioso entérico 527
Componentes sensitivos del sistema motor visceral 529
Control central de las funciones motoras viscerales 531
- **Recuadro A El hipotálamo 533**

Neurotransmisión en el sistema motor visceral 536
- **Recuadro B Síndrome de Horner 537**

Funciones reflejas motoras viscerales 539
- **Recuadro C Obesidad y encéfalo 540**

Regulación autónoma de la función cardiovascular 541
Regulación autonómica de la vejiga 543
Regulación autonómica de la función sexual 546
Resumen 548

Unidad IV EL ENCÉFALO CAMBIANTE

Capítulo 21 Desarrollo encefálico en la fase temprana 553
Aspectos generales 553
Formación inicial del sistema nervioso: gastrulación y neurulación 553
Base molecular de la inducción neural 557
- **Recuadro A Células madre: promesa y peligros 556**
- **Recuadro B Ácido retinoico: teratógeno y señal inductiva 558**

Formación de las subdivisiones encefálicas principales 563
- **Recuadro C Genes homeóticos y desarrollo encefálico humano 567**

Anomalías genéticas y alteración del desarrollo encefálico humano 567

Recuadro D Rombómeros 568

Diferenciación inicial de las neuronas y la glía 570

Recuadro E Neurogénesis y fecha de nacimiento de las neuronas 571

La generación de la diversidad neuronal 573

Migración neuronal 576

Recuadro F Preparación: migración neuronal a largas distancias 579

Resumen 581

Capítulo 22 Construcción de los circuitos neurales 583

Aspectos generales 583

Cono de crecimiento axónico 583

Señales no difusibles para la guía del axón 585

Recuadro A Eligiendo lados: guía del axón en el quiasma óptico 586

Señales difusibles para la guía del axón: quimioatracción y repulsión 591

Formación de mapas topográficos 594

Formación de sinapsis selectivas 596

Recuadro B Señales moleculares que promueven la formación de sinapsis 599

Interacciones tróficas y tamaño final de las poblaciones neuronales 601

Otras interacciones competitivas en la formación de conexiones neuronales 602

Base molecular de las interacciones tróficas 605

Recuadro C ¿Por qué las neuronas tienen dendritas? 606

Recuadro D El descubrimiento de BDNF y la familia de las neurotrofinas 611

Señalización de neurotrofinas 612

Resumen 613

Capítulo 23 Modificación de los circuitos encefálicos como resultado de la experiencia 617

Aspectos generales 617

Períodos críticos 617

Recuadro A Comportamientos innatos 618

Desarrollo del lenguaje: ejemplo de un período crítico humano 619

Recuadro B El canto de las aves 621

Períodos críticos en el desarrollo visual 623

Efectos de la privación visual sobre la dominancia ocular 624

Recuadro C Marcación transneuronal con aminoácidos radiactivos 625

Privación visual y ambliopía en los seres humanos 630

Mecanismos por los cuales la actividad neuronal afecta el desarrollo de los circuitos neurales 631

Correlaciones celulares y moleculares de la plasticidad dependiente de la actividad durante los períodos críticos 634

Evidencia de períodos críticos en otros sistemas sensitivos 635

Resumen 636

Capítulo 24 Plasticidad de las sinapsis y los circuitos maduros 639

Aspectos generales 639

La plasticidad sináptica subyace a la modificación conductual en los invertebrados 639

Recuadro A Genética del aprendizaje y la memoria en la mosca de la fruta 645

Plasticidad sináptica a corto plazo en el sistema nervioso de los mamíferos 646

Plasticidad sináptica a largo plazo en el sistema nervioso de los mamíferos 648

Potenciación a largo plazo de las sinapsis del hipocampo 648

Mecanismos moleculares que subyacen a la potenciación a largo plazo 652

Recuadro B Espinas dendríticas 656

Depresión sináptica a largo plazo 658

Recuadro C Sinapsis silenciosas 660

Los cambios en la expresión genética producen alteraciones duraderas en la función sináptica durante la potenciación y la depresión a largo plazo 664

Plasticidad en la corteza cerebral del adulto 665

Recuperación de la lesión neural 667

Recuadro D Epilepsia: efecto de la actividad patológica sobre el circuito neural 668
Generación de neuronas en el encéfalo adulto 672
Recuadro E ¿Por qué no somos más parecidos a los peces y a las ranas? 674
Resumen 676

Unidad V FUNCIONES ENCEFÁLICAS COMPLEJAS

Capítulo 25 Cortezas de asociación 681
Aspectos generales 681
Cortezas de asociación 681
Aspectos generales de la estructura cortical 682
Características específicas de las cortezas de asociación 684
Recuadro A Una consideración detallada de la laminación cortical 685
Lesiones en la corteza de asociación del lóbulo parietal: déficit de atención 688
Lesiones en la corteza de asociación del lóbulo temporal: déficit de reconocimiento 691
Lesiones en la corteza de asociación del lóbulo frontal: déficit de planificación 693
Recuadro B Psicocirugía 695
"Neuronas de la atención" en la corteza parietal del mono 696
"Neuronas del reconocimiento" en la corteza temporal del mono 698
"Neuronas de la planificación" en la corteza frontal del mono 701
Recuadro C Pruebas neuropsicológicas 703
Recuadro D Tamaño del encéfalo e inteligencia 705
Resumen 706

Capítulo 26 Lenguaje y habla 709
Aspectos generales 709
El lenguaje está localizado y lateralizado 709
Afasias 710
Recuadro A El habla 712
Recuadro B ¿Otros animales tienen lenguaje? 714
Recuadro C Palabras y significado 718
Una confirmación espectacular de la lateralización del lenguaje 718
Diferencias anatómicas entre los hemisferios derecho e izquierdo 722
Mapeo de las funciones del lenguaje 723
Recuadro D Lenguaje y lateralidad manual 724
El rol del hemisferio derecho en el lenguaje 728
Lenguaje de signos 728
Resumen 730

Capítulo 27 Sueño y vigilia 733
Aspectos generales 733
¿Por qué los seres humanos (y muchos otros animales) duermen? 733
Recuadro A Estilos de sueño en las diferentes especies 735
El ciclo circadiano de sueño y vigilia 736
Estadios del sueño 739
Posibles funciones del sueño REM y la actividad onírica 741
Cambios fisiológicos en los estadios de sueño 741
Recuadro B Mecanismos moleculares del reloj biológico 742
Recuadro C Electroencefalografía 744
Circuitos neurales que gobiernan el sueño 748
Recuadro D La conciencia 750
Interacciones talamocorticales 754
Trastornos del sueño 757
Recuadro E Fármacos y sueño 758
Resumen 759

Capítulo 28 Las emociones 761

Aspectos generales 761

Cambios fisiológicos asociados con la emoción 761

La integración de la conducta emocional 763

Recuadro A Expresiones faciales: contribuciones piramidales y extrapiramidales 764

El sistema límbico 768

Recuadro B Anatomía de la amígdala 770

Importancia de la amígdala 772

Recuadro C El razonamiento subyacente a un descubrimiento importante 772

Relación entre neocorteza y amígdala 776

Recuadro D El miedo y la amígdala humana: estudio de un caso 777

Recuadro E Trastornos afectivos 779

Lateralización cortical de las funciones emocionales 781

Emoción, razón y conducta social 783

Resumen 784

Capítulo 29 Sexo, sexualidad y encéfalo 787

Aspectos generales 787

Conducta sexualmente dimorfa 787

¿Qué es el sexo? 788

Recuadro A Desarrollo de los fenotipos masculino y femenino 790

Influencias hormonales sobre el dimorfismo sexual 792

Recuadro B El caso de Bruce/Brenda 793

Efecto de las hormonas sexuales sobre el circuito neural 794

Recuadro C Acción de las hormonas sexuales 795

Otros dimorfismos del sistema nervioso central relacionados específicamente con el comportamiento reproductivo 798

Dimorfismos encefálicos relacionados con la función cognitiva 806

Circuitos encefálicos sensibles a hormonas en los animales adultos 807

Resumen 809

Capítulo 30 La memoria 811

Aspectos generales 811

Categorías cualitativas de la memoria humana 811

Categorías temporales de la memoria 812

Recuadro A Memoria filogenética 813

Importancia de la asociación en el almacenamiento de información 815

El olvido 817

Recuadro B Síndrome de Savant 818

Sistemas encefálicos que subyacen a la formación de la memoria declarativa 820

Recuadro C Casos clínicos que ponen en evidencia el sustrato anatómico de la memoria declarativa 822

Sistemas encefálicos que subyacen al almacenamiento a largo plazo de memoria declarativa 826

Sistemas encefálicos que subyacen al aprendizaje y la memoria no declarativos 828

Memoria y envejecimiento 830

Resumen 831

Recuadro D Enfermedad de Alzheimer 832

Apéndice A El tronco del encéfalo y los nervios craneales 837

Apéndice B La irrigación vascular, las meninges y el sistema ventricular 845

La irrigación del encéfalo y la médula espinal 845

La barrera hematoencefálica 850

Recuadro A Accidente cerebrovascular 849

Las meninges 851

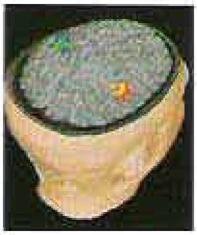
El sistema ventricular 852

Glosario G1

Referencias de las ilustraciones R-1

Índice analítico I-1

Capítulo 1



Estudio del sistema nervioso de los seres humanos y otros animales

Aspectos generales

La neurociencia comprende una amplia gama de interrogantes acerca de cómo se organizan los sistemas nerviosos y cómo funcionan para generar la conducta. Estos cuestionamientos pueden explorarse por medio de las herramientas analíticas de la genética, la biología molecular y celular, la anatomía y la fisiología de los sistemas, la biología conductual y la psicología. El desafío principal para un estudiante de neurociencia es integrar el conocimiento diverso derivado de estos distintos niveles de análisis en un conocimiento más o menos coherente de la estructura y la función encefálicas (deberíamos hacer algunas salvedades a esta afirmación ya que muchas preguntas aún permanecen sin respuesta). Muchas de las cuestiones exploradas con éxito se vinculan con el modo en que las células principales de todo sistema nervioso –neuronas y glía– realizan sus funciones básicas en términos anatómicos, electrofisiológicos y moleculares. Las variedades de neuronas y de células gliales de sostén que se identificaron están reunidas en conjuntos llamados circuitos neurales, y estos circuitos constituyen los componentes primarios de los sistemas nerviosos que procesan tipos específicos de información. Los sistemas neurales comprenden neuronas y circuitos en algunas localizaciones anatómicas separadas del encéfalo. Estos sistemas cumplen una de tres funciones generales. Los sistemas sensitivos presentan la información acerca del estado del organismo y su entorno, los sistemas motores organizan y generan acciones y los sistemas asociativos vinculan los aspectos sensitivos y motores del sistema nervioso y aportan las bases para las funciones "de orden superior" como la percepción, la atención, la cognición, las emociones, el pensamiento racional y otras funciones encefálicas complejas que subyacen en el núcleo del conocimiento de los seres humanos, su historia y su futuro.

Genética, genómica y encéfalo

La secuenciación recién completada del genoma en los seres humanos, los ratones, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans* es tal vez el punto de inicio más lógico para estudiar el encéfalo y el resto del sistema nervioso; después de todo, esta información hereditaria también es el punto de inicio de cada organismo individual. La relativa facilidad para obtener, analizar y correlacionar las secuencias de los genes con las observaciones neurobiológicas propició muchas ideas nuevas sobre la biología básica del sistema nervioso. En forma paralela con los estudios de los sistemas nerviosos normales, el análisis genético de los pedigríes humanos con distintas enfermedades encefálicas condujo a la sensación generalizada de que pronto será posible conocer y tratar trastornos que durante mucho tiempo se consideraron más allá del alcance de la ciencia y la medicina.

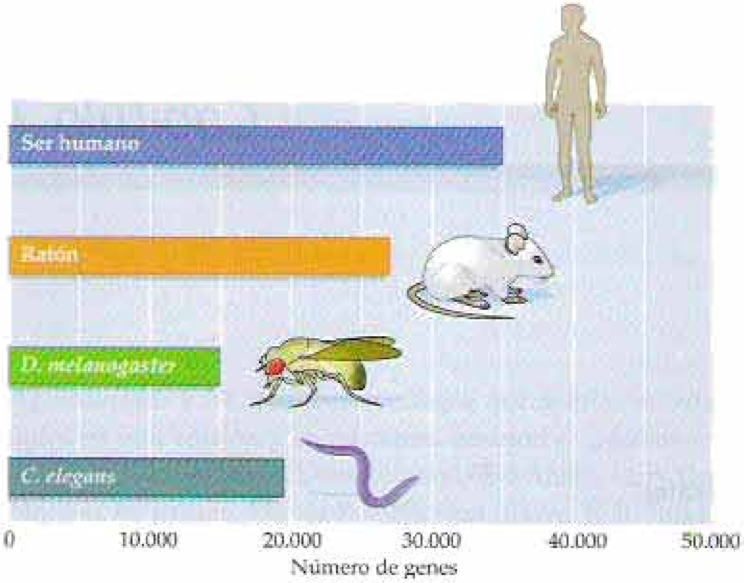


Fig. 1-1. Estimaciones del número de genes en el genoma humano y en los genomas del ratón, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans*.

Un gen presenta secuencias de DNA denominadas **exones** que se transcriben en un RNA mensajero y ulteriormente en una proteína. El conjunto de exones que define el transcripto de cualquier gen está flanqueado por secuencias reguladoras corriente arriba (o 5') y corriente abajo (3') que controlan la expresión genética. Además, las secuencias entre los exones –llamadas **intrones**– influyen en la transcripción. De los alrededor de 35.000 genes del genoma humano, la mayoría se expresa en el encéfalo en desarrollo y el adulto; lo mismo sucede con los ratones, las moscas y los vermes, especies que suelen utilizarse en genética moderna (y cada vez más en neurociencia) (fig. 1-1). No obstante, muy pocos genes se expresan únicamente en las neuronas, lo que indica que las células nerviosas comparten la mayor parte de las propiedades estructurales y funcionales básicas de otras células. En consecuencia, la mayor parte de la información genética "específica del encéfalo" debe residir en el resto de las secuencias de ácido nucleico –secuencias reguladoras e intrones– que controlan la oportunidad, la cantidad, la variabilidad y la especificidad celular de la expresión genética.

Una de las consecuencias más promisorias de la secuenciación del genoma humano fue el reconocimiento de que uno o algunos genes, cuando se alteran (mutan), pueden explicar ciertos aspectos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Antes de la "era posgenómica" (que comenzó luego de completada la secuenciación del genoma humano), muchas de las enfermedades encefálicas más devastadoras seguían siendo misteriosas, porque no se conocía con certeza el modo en que se comprometía la biología normal del sistema nervioso. La identificación de genes correlacionados con trastornos como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la depresión mayor y la esquizofrenia aportó un inicio promisorio al conocimiento de estos procesos patológicos de una forma mucho más profunda (y al diseño de terapias racionales).

La información genética y genómica aislada no explica por completo el modo en que el encéfalo funciona normalmente o cómo los procesos patológicos interrumpen su función. Para lograr estos objetivos es esencial por igual conocer la biología celular, la anatomía y la fisiología del encéfalo en la salud y la enfermedad.

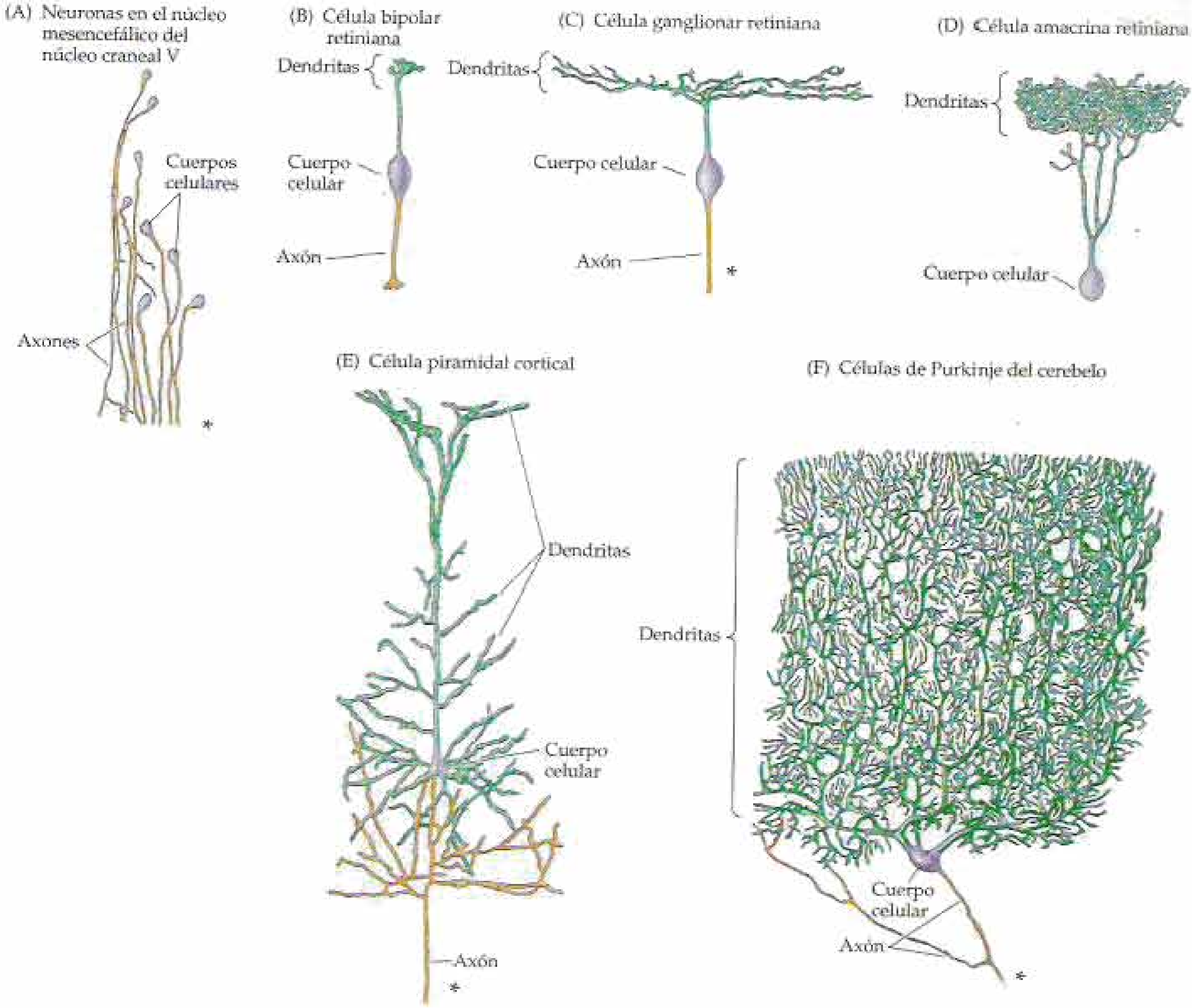

(A) Neuronas en el núcleo mesencefálico del núcleo craneal V
Cuerpos celulares
Axones
*
(B) Célula bipolar retiniana
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
(C) Célula ganglionar retiniana
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
*
(D) Célula amacrina retiniana
Dendritas
Cuerpo celular
(E) Célula piramidal cortical
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
*
(F) Células de Purkinje del cerebelo
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
*

Fig. 1-2. Ejemplos de la rica variedad de morfologías de las células nerviosas halladas en el sistema nervioso humano. Los trazados provienen de células nerviosas reales teñidas por impregnación con sales de plata (la denominada técnica de Golgi, método utilizado en los estudios clásicos de Golgi y Cajal). Los asteriscos indican que el axón recorre mucho más de lo que se muestra. Obsérvese que algunas células, como la bipolar de la retina, tienen un axón muy corto, y que otras, como la célula amacrina retiniana, carecen de axón. Los dibujos no están todos en la misma escala.

Los componentes celulares del sistema nervioso

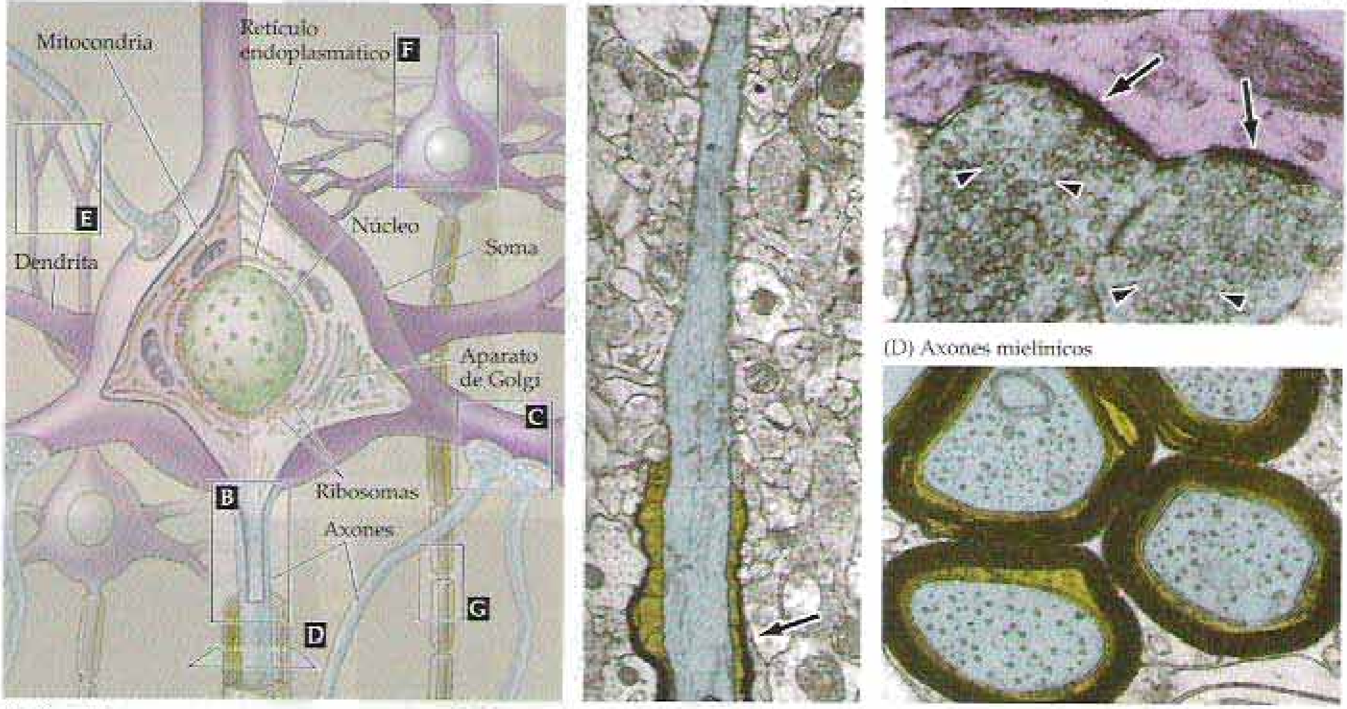
A comienzos del siglo XIX la célula se reconocía como la unidad fundamental de todos los organismos vivos. Sin embargo, no fue hasta bien entrado el siglo XX en que los neurocientíficos concordaron en que el tejido nervioso, al igual que todos los otros órganos, está formado por estas unidades fundamentales. La razón principal fue que la primera generación de neurobiólogos "modernos" del siglo XIX tuvo dificultades para distinguir la naturaleza unitaria de las células nerviosas con los microscopios y las técnicas de tinción celular disponibles entonces. Esta deficiencia se vio agravada por las configuraciones extraordinariamente complejas y las ramificaciones extensas de las células nerviosas individuales, lo que oscurecía aun más su semejanza con las células de configuración más sencilla de otros tejidos (figs. 1-2 a 1-4). Como resultado, algunos biólogos de esa era arribaron a la conclusión de que cada célula nerviosa estaba conectada a sus vecinas por nexos protoplasmáticos, que formaban una red continua de células nerviosas, o *retículo*. La "teoría reticular" de la comunicación de las células nerviosas, propuesta por el neuropatólogo italiano Camillo Golgi (a partir del cual toma su nombre el aparato de Golgi en las células), finalmente perdió favoritismo y se reemplazó por la que llegó a conocerse como la "doctrina de la neurona". Los autores principales de esta nueva perspectiva fueron el neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal y el fisiólogo británico Charles Sherrington.

Los puntos de vista opuestos representados por Golgi y Cajal generaron a comienzos del siglo XX un debate encendido que sentó las bases de la neurociencia moderna. Sobre la base del examen del tejido nervioso teñido con sales de plata con el microscopio óptico según un método propuesto por Golgi, Cajal argumentó persuasivamente que las células nerviosas son entidades separadas y que se comunican entre ellas por medio de contactos especializados que Sherrington llamó "sinapsis". El trabajo que enmarcó este debate fue reconocido con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906 tanto a Golgi como a Cajal (el premio conjunto sugiere cierta preocupación que aún continúa sobre quién estaba en lo correcto, a pesar de las pruebas abrumadoras de Cajal). El trabajo ulterior de Sherrington y otros, que demostró la transferencia de señales eléctricas en las uniones sinápticas entre las células nerviosas, brindaba apoyo firme a la "doctrina de la neurona", pero quedaba el desafío de explicar la autonomía de las neuronas individuales. No fue hasta el advenimiento de la microscopia electrónica en la década de 1950 en que se resolvieron todas las dudas acerca de la separación de las neuronas. Los cuadros de alta amplificación y alta resolución que pudieron obtenerse con el microscopio electrónico establecieron con claridad que las células nerviosas son unidades funcionalmente independientes; estos cuadros también identificaron las uniones celulares especializadas que Sherrington había denominado sinapsis (véanse figs. 1-3 y 1-4).

Los estudios histológicos de Cajal, Golgi y un conjunto de sucesores condujeron a un mayor consenso en que las células del sistema nervioso pueden dividirse en dos categorías amplias: **células nerviosas** (o **neuronas**) y células de sostén llamadas **neuroglia** (o simplemente **glía**; véase fig. 1-5). Las células nerviosas están especializadas en el señalamiento eléctrico en largas distancias, y el conocimiento de este proceso representa uno de los éxitos más espectaculares de la biología moderna (y es el tema de la unidad I de este libro). Por el contrario, las células de sostén no pueden efectuar el señalamiento eléctrico; no obstante, tienen varias funciones esenciales en el encéfalo en desarrollo y del adulto.

Neuronas

Las neuronas y la glía comparten el complemento de orgánulos hallado en todas las células en el que se incluye el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, las mitocondrias y distintas estructuras vesiculares. Sin embargo, en las neuronas estos orgánulos a menudo son más sobresalientes en distintas regiones de la célula. Además de la distribución de los orgánulos y los componentes subcelulares, las neuronas y la glía en cierta medida son diferentes de otras células en las proteínas fibrilares o tubulares especializadas que constituyen el citoesqueleto (figs. 1-3 y 1-4). Aunque muchas de estas proteínas –isoformas de actina, tubulina y miosina, así como varias otras– se encuentran en otras células, su organización distinta en las neuronas es fundamental para la estabilidad y la función de las prolongaciones neuronales y las uniones sinápticas. Los filamentos, los túbulos, los motores vesiculares y las proteínas



(A)

(B) Axón

(C) Terminaciones sinápticas (botones terminales)

(D) Axones mielínicos

(E) Dendritas

(F) Cuerpo de célula neuronal (soma)

(G) Axón mielínico y nodo de Ranvier

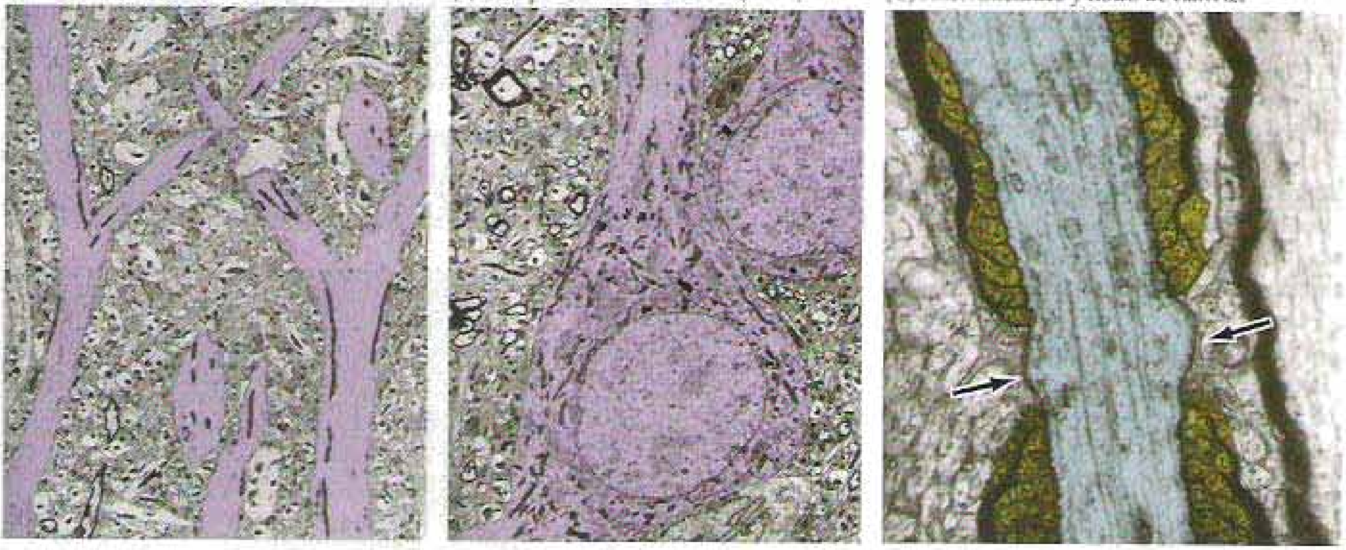


Fig. 1-3. Características principales de las neuronas al observarlas por microscopio óptico y microscopio electrónico. **A.** Diagrama de células nerviosas y sus partes componentes. **B.** Segmento inicial del axón (azul) que entra en la vaina de mielina (dorado). **C.** Botones terminales (azul) cargados con vesículas sinápticas (*puntas de flecha*) que forman sinapsis (*flechas*) con una dendrita (púrpura). **D.** Corte transversal de axones (azul) envainados por las prolongaciones de los oligodendrocitos (dorado). **E.** Dendritas atípicas (púrpura) de las células piramidales corticales.
F. Cuerpos de células nerviosas (púrpura) ocupados por grandes núcleos redondeados. **G.** Porción del axón mielínico (azul) que ilustra los intervalos entre segmentos adyacentes de mielina (dorado) denominados nodos de Ranvier (*flechas*). (Microfotografías de Peters y col., 1991.)

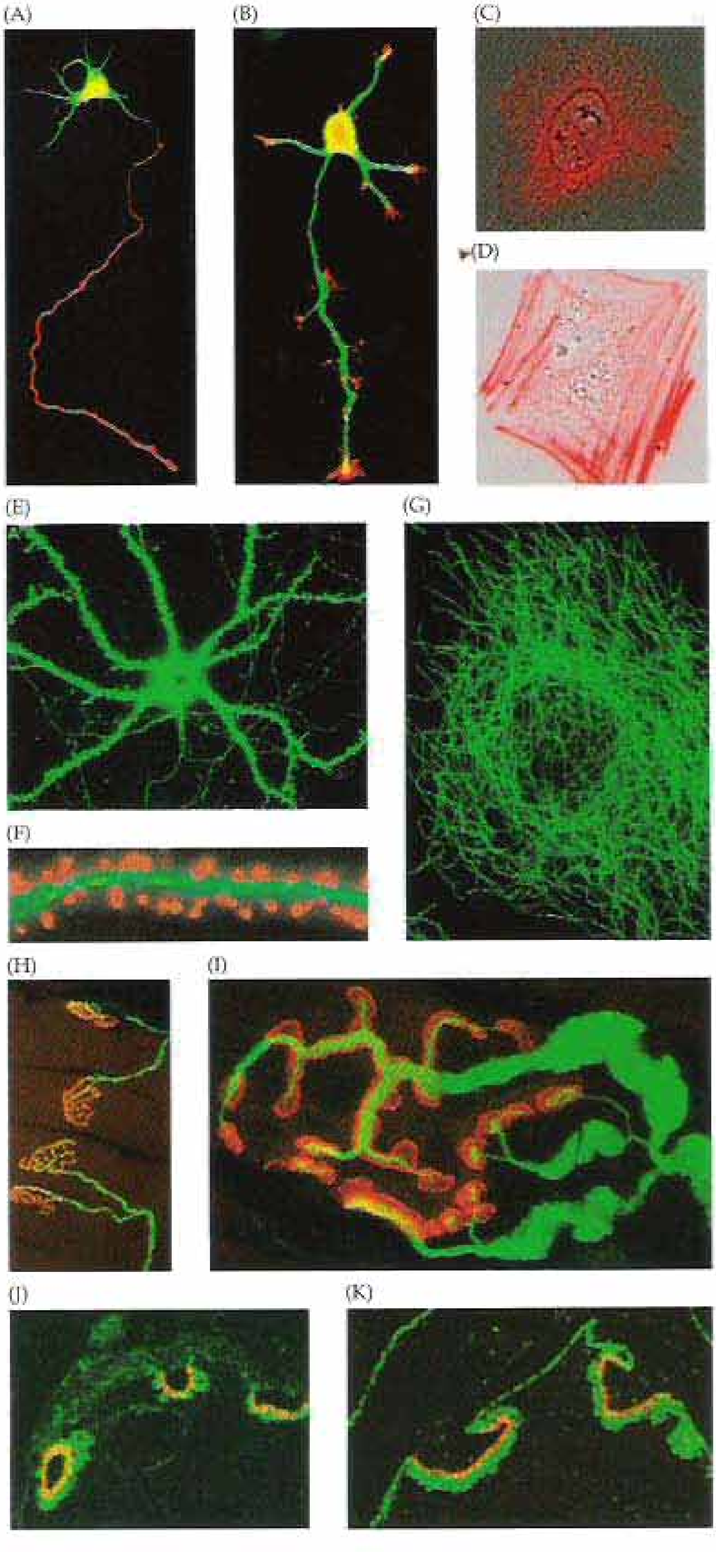


Fig. 1-4. Disposición característica de los elementos del citoesqueleto en las neuronas. **A.** El cuerpo celular, los axones y las dendritas se distinguen por la distribución de tubulina (verde a través de la célula) a diferencia de otros elementos del citoesqueleto –en este caso, Tau (rojo), una proteína fijadora de microtúbulos que se encuentra sólo en los axones. **B.** Se muestra aquí la localización notablemente distinta de la actina (rojo) en los extremos en crecimiento de las prolongaciones axónicas y dendríticas en una neurona cultivada tomada del hipocampo. **C.** Por el contrario, en una célula epitelial cultivada, la actina (rojo) está distribuida en fibrillas que ocupan la mayor parte del cuerpo celular. **D.** En células astrogliales en cultivo, la actina (rojo) también se ve en haces fibrilares. **E.** Se observa tubulina (verde) en todo el cuerpo celular y las dendritas de las neuronas. **F.** Aunque la tubulina es un componente importante de las dendritas, que se extiende en las espinas, la cabeza de la espina es rica en actina (rojo). **G.** El componente de tubulina del citoesqueleto en células no neuronales está dispuesto en redes filamentosas. **H-K.** Las sinapsis tienen una disposición distinta de elementos del citoesqueleto, receptores y proteínas de andamiaje. **H.** Se observan dos axones (verde; tubulina) de neuronas motoras que emiten cada uno dos ramas a cuatro fibras musculares. El rojo muestra el agrupamiento de receptores postsinápticos (en este caso para el neurotransmisor acetilcolina). **I.** Una imagen de mayor potencia de una sola neurona motora muestra la relación entre el axón (verde) y los receptores postsinápticos (rojo). **J.** Se muestra en verde el espacio extracelular entre el axón y su músculo diana. **K.** Se muestra en verde el agrupamiento de proteínas de andamiaje (en este caso, distrofina) que localizan receptores y los conectan a otros elementos del citoesqueleto. (A, Cortesía de YN. Jan; B, cortesía de E. Dent y F. Gertler; C, cortesía de D. Arneman y C. Otey; D, cortesía de A. Gonzales y R. Cheney; E, tomado de Sheng, 2003; F, tomado de Matus, 2000; G, cortesía de T. Salmon y col.; H-K, cortesía de R. Sealock.)

de andamiaje de las neuronas dirigen el crecimiento de axones y dendritas; el tráfico y el posicionamiento apropiado de componentes de la membrana, orgánulos y vesículas, y los procesos activos de exocitosis y endocitosis que subyacen a la comunicación sináptica. El conocimiento de las formas en que se utilizan estos componentes moleculares para asegurar el correcto desarrollo y funcionamiento de las neuronas y la glía aún es un enfoque fundamental para la neurobiología moderna.

La organización celular básica de las neuronas se asemeja a la de otras células; sin embargo, se distinguen con claridad por la especialización para la comunicación intercelular. Este atributo se pone de manifiesto en su morfología general en la organización específica de los componentes de la membrana para el señalamiento eléctrico y en la complejidad de las estructuras y funciones de los contactos sinápticos entre las neuronas (véanse figs. 1-3 y 1-4). El signo más evidente de especialización neuronal para la comunicación a través del señalamiento eléctrico es la ramificación extensa de las neuronas. El aspecto más sobresaliente de esta ramificación en las células nerviosas típicas es la arborización compleja de **dendritas** que surgen del cuerpo de la célula neuronal (también llamadas *ramas dendríticas* o *prolongaciones dendríticas*). Las dendritas son la diana primaria de las aferencias sinápticas desde otras neuronas y también se distinguen por su alto contenido en ribosomas y proteínas específicas del citoesqueleto que reflejan su función en la recepción y la integración de la información proveniente de otras neuronas. El espectro de configuraciones neuronales varía desde una pequeña minoría de células que carecen de dendritas hasta neuronas con arborizaciones dendríticas que rivalizan en complejidad con un árbol maduro (véase fig. 1-2). El número de aferencias que recibe una neurona particular depende de la complejidad de su arborización dendrítica: las células nerviosas que carecen de dendritas están inervadas (y por lo tanto reciben señales eléctricas) sólo por una o algunas otras células nerviosas, mientras que las que presentan dendritas cada vez más elaboradas están inervadas por una cantidad comparablemente mayor de otras neuronas.

Los contactos sinápticos que se hacen sobre las dendritas (y, menos a menudo, sobre los cuerpos de las células neuronales) comprenden una elaboración especial del aparato secretorio que se encuentra en la mayoría de las células epiteliales polarizadas. En condiciones típicas, la **terminación presináptica** es inmediatamente adyacente a una **especialización postsináptica** de la célula diana (véase fig. 1-3). En la mayoría de las sinapsis no hay continuidad física entre estos elementos presinápticos y postsinápticos. En cambio, los componentes presinápticos y postsinápticos se comunican a través de la secreción de moléculas desde la terminación presináptica que se unen a receptores en la especialización postsináptica. Estas moléculas deben atravesar un intervalo de espacio extracelular entre los elementos presináptico y postsináptico llamado **hendidura sináptica**. Sin embargo, esta hendidura no es simplemente un espacio a atravesar; más bien, es el sitio de las proteínas extracelulares que influyen en la difusión, la unión y la degradación de las moléculas secretadas por la terminación presináptica (véase fig. 1-4). El número de aferencias sinápticas que recibe cada célula nerviosa en el sistema nervioso humano varía entre 1 y 100.000. Este rango refleja un propósito fundamental de las células nerviosas: integrar la información proveniente de otras neuronas. Por lo tanto, el número de contactos sinápticos provenientes de diferentes neuronas presinápticas en cualquier célula particular es un determinante en especial importante de la función neuronal.

La información transmitida por las sinapsis a las dendritas neuronales es integrada y "leída" en el origen del **axón**, porción de la célula nerviosa especializada en la conducción de señales hacia el sitio siguiente de interacción sináptica (véanse figs. 1-2 y 1-3). El axón es una extensión singular del cuerpo de las células neuronales que puede viajar algunos cientos de micrómetros (μm; habitualmente llamados micrones) o mucho más lejos, según el tipo de neurona y el tamaño de la especie. Además, el axón posee un citoesqueleto característico cuyos elementos son fundamentales para su integridad funcional (véase fig. 1-4). Muchas células nerviosas del encéfalo humano (y de otras especies) tienen axones cuya longitud no es superior a unos milímetros, y algunas no tienen ningún axón.

Los axones relativamente cortos son una característica de las **neuronas de circuito local** o **interneuronas** en todo el encéfalo. Sin embargo, los axones de las neuronas de proyección se extienden hasta dianas distantes. Por ejemplo, los axones que se encuentran desde la médula espinal humana hasta el pie tienen una longitud aproximada de un metro. El acontecimiento eléctrico que transporta señales por estas distancias se denomina **potencial de acción**, que es una onda autorregenerada de actividad eléctrica que se propaga desde su punto de inicio en el cuerpo celular (llamado **botón axónico**) hacia la terminación del axón donde se hacen los contactos sinápticos. Entre las células diana de las neuronas se incluyen otras células nerviosas en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios autónomos, y las células de músculos y glándulas de todo el cuerpo.

El proceso químico y eléctrico por el cual la información codificada por los potenciales de acción se transmite en los contactos sinápticos hacia la célula siguiente en una vía se denomina **transmisión sináptica**. Las terminaciones presinápticas (también llamadas *terminaciones sinápticas*, *terminaciones axónicas* o *botones terminales*) y sus especializaciones postsinápticas son típicamente **sinapsis químicas**, el tipo más abundante de sinapsis del sistema nervioso. Otro tipo, la sinapsis eléctrica, es mucho más rara (véase cap. 5). Los orgánulos secretorios en la terminación presináptica de las sinapsis químicas son **vesículas sinápticas** (véase fig. 1-3), que en general son estructuras esféricas llenas de moléculas de **neurotransmisor**. El posicionamiento de las vesículas sinápticas en la membrana presináptica y su fusión para iniciar la liberación del neurotransmisor es regulado por algunas proteínas que se encuentran dentro de la vesícula o se asocian con ella. Los neurotransmisores liberados en las vesículas sinápticas modifican las propiedades eléctricas de la célula diana al unirse a **receptores de los neurotransmisores** (fig. 1-4), que se ubican fundamentalmente en la especialización postsináptica.

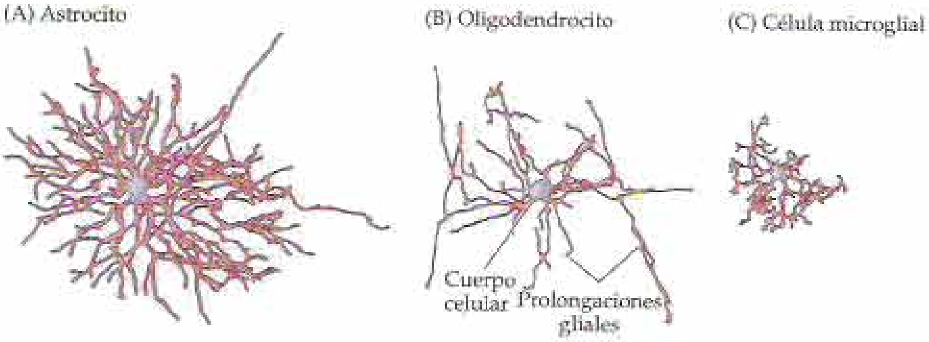
Por lo tanto, la actividad compleja y coordinada de neurotransmisores, receptores, elementos relacionados del citoesqueleto y moléculas de transducción de señales conforma la base para que las células nerviosas se comuniquen entre ellas, y con las células efectoras en músculos y glándulas.

Células neurogliales

Las células neurogliales –también denominadas gliales o simplemente glía– son muy diferentes de las células nerviosas. Son más numerosas que las neuronas en el encéfalo, a las que superan en número en una relación tal vez de 3 a 1. La distinción principal es que las células neurogliales no participan directamente en las interacciones sinápticas y en el señalamiento eléctrico, aunque sus funciones de sostén ayudan a definir contactos sinápticos y a mantener la capacidad de señalización de las neuronas. Aunque las células gliales también tienen prolongaciones complejas que se extienden desde sus cuerpos celulares, por lo general son menos sobresalientes que las ramificaciones neuronales, y no cumplen los mismos propósitos que los axones y las dendritas (fig. 1-5).

El término *glía* (de la palabra griega que significa "pegamento") refleja la suposición existente en el siglo XIX de que estas células de alguna forma mantienen unido el sistema nervioso. La palabra sobrevivió, a pesar de la falta de pruebas de que unir las células nerviosas entre ellas es una de las muchas funciones de las células gliales. Las funciones bien establecidas de las células gliales son: mantener el medio iónico de las células nerviosas, modular la velocidad de propagación de las señales nerviosas, modular la acción sináptica al controlar la captación de neurotransmisores en la hendidura sináptica o cerca de ella, proporcionar un andamiaje para ciertos aspectos del desarrollo neural y ayudar en la recuperación de la lesión neural (o en algunos casos impedirla).

Hay tres tipos de células gliales en el sistema nervioso central maduro: astrocitos, oligodendrocitos y células microgliales (véase fig. 1-5). Los **astrocitos**, que están limitados al encéfalo y la médula espinal, tienen prolongaciones locales elaboradas que brindan a estas células un aspecto estrellado (de ahí el prefijo "astro"). Una función importante de los astrocitos es mantener, de distintas formas, un entorno químico apropiado para el señalamiento neuronal. Los **oligodendrocitos**, que también están restringidos al sistema nervioso central, depositan una envoltura laminada y rica en lípidos llamada **mielina** alrededor de algunos axones, pero no de todos. La mielina también tiene efectos importantes sobre la velocidad de la transmisión de señales eléctricas (véase


(A) Astrocito

(B) Oligodendrocito

(C) Célula microglial

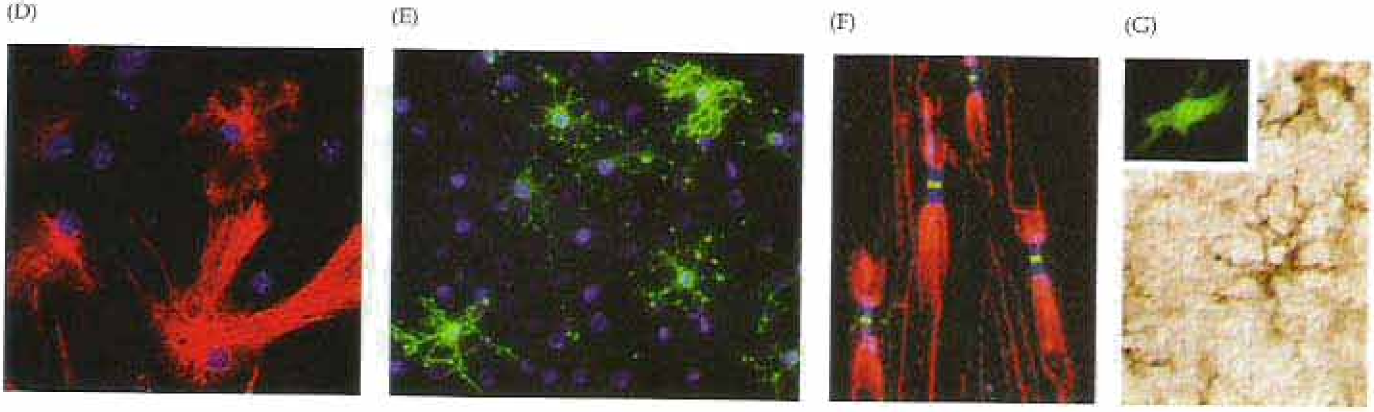


Fig. 1-5. Variedades de células neurogliales. Trazados de un astrocito (**A**), un oligodendrocito (**B**) y una célula microglial (**C**) visualizados utilizando el método de Golgi. Las imágenes se encuentran aproximadamente en la misma escala. **D.** Astrocitos en cultivo tisular, marcados (rojo) con un anticuerpo contra una proteína específica del astrocito. **E.** Células oligodendrogliales en cultivo tisular marcado con un anticuerpo contra una proteína específica de la oligodendroglia. **F.** Los axones periféricos están envainados por mielina (rojo marcado) excepto en una región distinta llamada nodo de Ranvier. La marca verde indica canales iónicos concentrados en el nodo; la marca azul indica una región que presenta diferencias moleculares llamada paranodo. **G.** Células microgliales de la médula espinal, marcadas con un anticuerpo específico de tipo celular. *Recuadro*: imagen con mayor amplificación de una sola célula microglial teñida con un marcador selectivo de los macrófagos. (A-C, tomados de Jones y Cowan, 1983; D, E, cortesía de A.-S. LaMantia; F, cortesía de M. Bhat; G, cortesía de A. Light; recuadro, cortesía de G. Matsushima.)

Fig. 1-6. Diversidad estructural en el sistema nervioso demostrada con marcadores celulares y moleculares. *Primera hilera*: organización celular de diferentes regiones encefálicas demostrada con tinciones de Nissl, que marcan los cuerpos de las células nerviosas y gliales. **A.** Corteza cerebral en el límite entre las áreas visuales primaria y secundaria. **B.** Bulbos olfatorios. **C.** Diferencias en la densidad celular en las capas corticales cerebrales. **D.** Neuronas y células gliales individuales teñidas con Nissl con mayor amplificación. *Segunda hilera*: enfoques clásico y moderno para ver las neuronas individuales con sus prolongaciones. **E.** Células piramidales corticales marcadas con técnica de Golgi. **F.** Células de Purkinje cerebelosas marcadas con técnica de Golgi. **G.** Interneurona cortical marcada mediante la inyección intracelular de un colorante fluorescente. **H.** Neuronas retinianas marcadas mediante la inyección intracelular de un colorante fluorescente. *Tercera hilera*: enfoques celular y molecular para ver conexiones y sistemas neurales. **I.** En la parte superior, un anticuerpo que detecta proteínas sinápticas en el bulbo olfatorio; en la base, una marca fluorescente muestra la localización de los cuerpos celulares. **J.** Zonas sinápticas y localización de los cuerpos de las células de Purkinje en la corteza cerebelosa marcadas con anticuerpos específicos de la sinapsis (verde) y un marcador del cuerpo celular (azul). **K.** La proyección desde un ojo hasta el cuerpo geniculado lateral en el tálamo, marcada con aminoácidos radiactivos (la marca brillante muestra las terminaciones axónicas del ojo en distintas capas del núcleo). **L.** Mapa de la superficie corporal de una rata en la corteza somatosensitiva, que se muestra con un marcador que distingue zonas de mayor densidad de sinapsis y actividad metabólica. *Cuarta hilera*: neuronas periféricas y sus proyecciones. **M.** Neurona autónoma marcada mediante la inyección intracelular de un marcador enzimático. **N.** Axones motores (verde) y sinapsis neuromusculares (naranja) en ratones transgénitos obtenidos mediante ingeniería genética para expresar proteínas fluorescentes. **O.** Proyección de los ganglios de las raíces dorsales hacia la médula espinal, demostrada mediante un marcador enzimático. **P.** Axones de las neuronas receptoras olfatorias desde la nariz marcadas en el bulbo olfatorio con un colorante fluorescente vital. (G, cortesía de L. C. Katz; H, cortesía de C. J. Shatz; N, O, cortesía de W. Snider y J. Lichtman; todas las otras, cortesía de A.-S. LaMantia y D. Purves.)

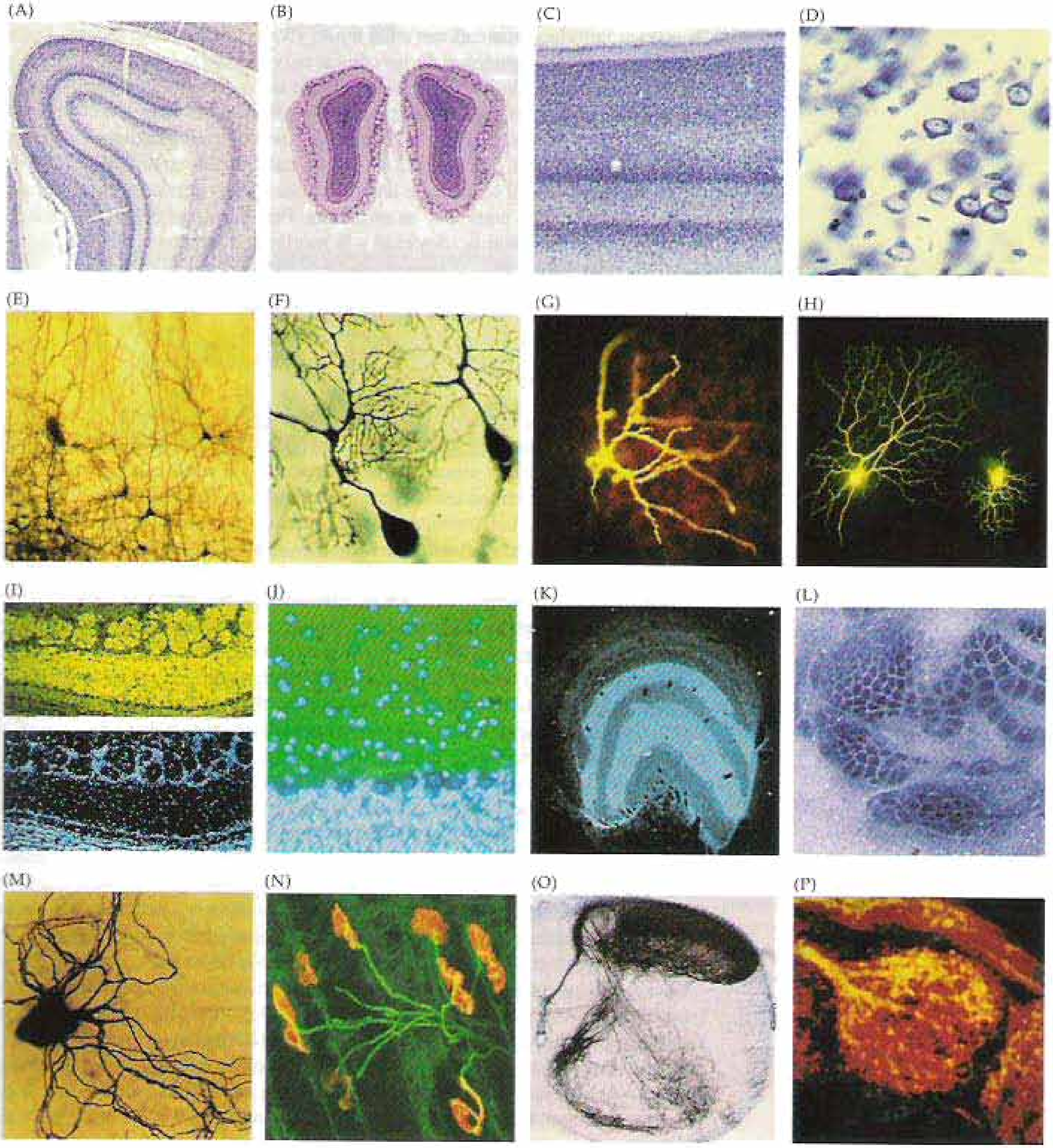
cap. 3). En el sistema nervioso periférico las células que elaboran mielina se denominan **células de Schwann**.

Por último, las **células microgliales** derivan en mayor medida de células precursoras hematopoyéticas (aunque algunas pueden derivar directamente de células precursoras neurales). Estas células comparten muchas propiedades con los macrófagos que se encuentran en otros tejidos, y son fundamentalmente células limpiadoras que eliminan los restos celulares de sitios de lesión o de recambio celular normal. Además, la microglia, como sus análogos, los macrófagos, secreta moléculas de señalización –sobre todo una amplia gama de citocinas producidas también por células del sistema inmune– que pueden modular la inflamación local e influir en la supervivencia o la muerte celular. En efecto, algunos neurobiólogos prefieren categorizar la microglia como un tipo de macrófago. Luego del daño encefálico, la cantidad de células microgliales en el sitio de la lesión aumenta de forma espectacular. Algunas de estas células proliferan a partir de la microglia existente en el encéfalo, mientras que otras provienen de macrófagos que migran al área lesionada y entran en el encéfalo a través de interrupciones locales en la vasculatura cerebral.

Diversidad celular en el sistema nervioso

Aunque los componentes celulares del sistema nervioso central son similares en varios aspectos a los de otros órganos, son inusuales por su número extraordinario: se estima que el encéfalo humano contiene 100.000 millones de neuronas y varias veces esa cantidad en células de sostén. Lo que es más importante, el sistema nervioso tiene un rango mayor de tipos celulares distintos –ya sea categorizados por morfología, identidad molecular o actividad fisiológica– que cualquier otro sistema orgánico (un acontecimiento se presume que puede explicar por qué en el sistema nervioso se expresan tantos genes diferentes; véase antes). La diversidad celular de cualquier sistema nervioso –incluido el nuestro– indudablemente subyace a la capacidad del sistema para formar redes cada vez más complicadas que median conductas cada vez más sofisticadas.

Durante gran parte del siglo XX los neurocientíficos se basaron en el mismo conjunto de técnicas desarrolladas por Cajal y Golgi para describir y categorizar la diversidad de tipos celulares en el sistema nervioso. No obstante, desde fines de la década de 1970 en adelante, tecnologías nuevas que se hicieron posibles



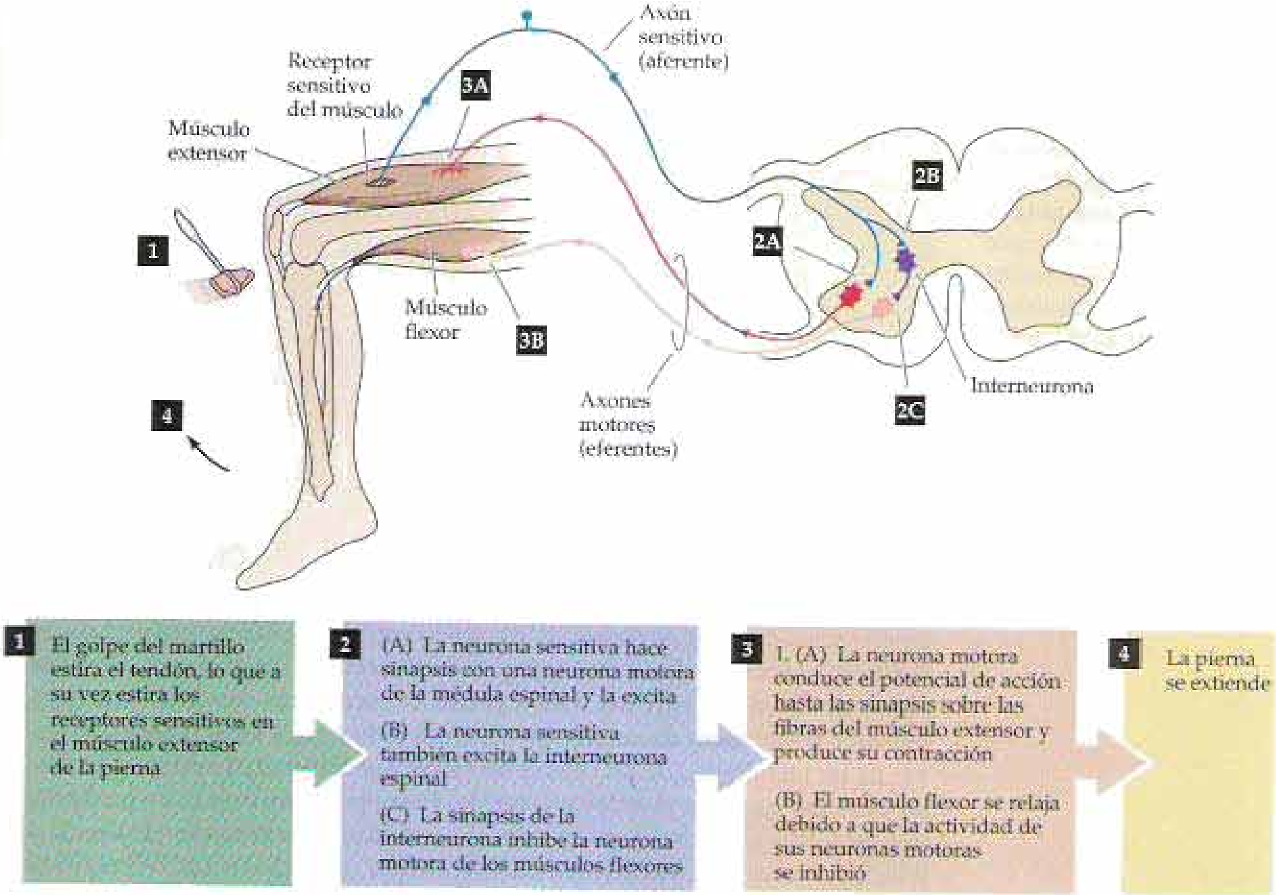
por los adelantos de la biología celular y molecular proporcionaron a los investigadores muchas herramientas adicionales para discernir las propiedades de las neuronas (fig. 1-6). Aunque los métodos de tinción de las células generales mostraron diferencias, principalmente en el tamaño y la distribución celulares, las tinciones de anticuerpos y las sondas para RNA mensajero aumentaron mucho la apreciación de tipos distintos de neuronas y glía en diferentes regiones del sistema nervioso. Al mismo tiempo, los métodos nuevos de rastreo de tractos que utilizan una amplia variedad de sustancias marcadoras permitieron explorar mucho más cabalmente las interconexiones entre grupos específicos de neuronas. Se pueden introducir marcadores en el tejido vivo o fijado que se transportan a lo largo de las prolongaciones de las células nerviosas para poner en evidencia su origen y terminación. En época más reciente se combinaron métodos genéticos y neuroanatómicos para visualizar la expresión de moléculas de marcadores fluorescentes o de otro tipo bajo el control de secuencias reguladoras de genes neurales. Este enfoque, que muestra las células individuales en tejido fijado o vivo con un detalle notable, permite identificar las células nerviosas tanto por su estado transcripcional como por su estructura. Por último, se pueden combinar las formas de determinar la identidad y la morfología molecular de las células nerviosas con mediciones de su actividad fisiológica, lo que demuestra así sus relaciones estructura-función. En la figura 1-6 se muestran ejemplos de estos distintos enfoques.

Circuitos neurales

Las neuronas nunca funcionan de forma aislada; están organizadas en conjuntos o **circuitos neurales** que procesan tipos específicos de información y aportan las bases para la sensación, la percepción y la conducta. Las conexiones sinápticas que definen estos circuitos se realizan típicamente en una maraña densa de dendritas, terminaciones axónicas y prolongaciones de células gliales que en conjunto constituyen lo que se denomina **neuropilo** (el sufijo *–pilo* proviene de la palabra griega pilos, que significa "sentido"; véase fig. 1-3). Por lo tanto, el neuropilo es la región entre los cuerpos de las células nerviosas donde se produce la mayor parte de la conectividad sináptica.

Aunque la disposición de los circuitos neurales varía mucho según la función que cumplen, algunos elementos son característicos de estos conjuntos. Es importante la dirección del flujo de información en todo circuito particular, lo que, como es evidente, es esencial para conocer su propósito. Las células nerviosas que transportan información *hacia* el encéfalo o la médula espinal (o de modo más central, dentro de la médula espinal o el encéfalo) se denominan **neuronas aferentes**; las células nerviosas que transportan información *lejos* del encéfalo o la médula espinal (o lejos del circuito en cuestión) se denominan **neuronas eferentes**. Las **interneuronas** o las **neuronas de circuito local** sólo participan en los aspectos locales de un circuito, sobre la base de distancias cortas sobre las que se extienden sus axones. Estas tres clases funcionales –neuronas aferentes, neuronas eferentes e interneuronas– son los componentes básicos de todos los circuitos neurales.

Un ejemplo simple de un circuito neural es un conjunto de células que corresponden al **reflejo espinal miotático** (el reflejo "patelar"; fig. 1-7). Las neuronas aferentes del reflejo son **neuronas sensitivas** cuyos cuerpos celulares se ubican en los **ganglios de las raíces dorsales** y cuyos axones periféricos terminan en terminaciones sensitivas en los músculos esqueléticos (los ganglios que cumplen esta misma función en gran parte de la cabeza y el cue-



1 El golpe del martillo estira el tendón, lo que a su vez estira los receptores sensitivos en el músculo extensor de la pierna

2 (A) La neurona sensitiva hace sinapsis con una neurona motora de la médula espinal y la excita

(B) La neurona sensitiva también excita la interneurona espinal

(C) La sinapsis de la interneurona inhibe la neurona motora de los músculos flexores

3 1. (A) La neurona motora conduce el potencial de acción hasta las sinapsis sobre las fibras del músculo extensor y produce su contracción

(B) El músculo flexor se relaja debido a que la actividad de sus neuronas motoras se inhibió

4 La pierna se extiende

Fig. 1-7. Un circuito reflejo simple, la respuesta patelar (En términos más formales, reflejo miotático), muestra varios puntos acerca de la organización funcional de los circuitos nerviosos. La estimulación de los sensores periféricos (en este caso un receptor de estiramiento muscular) inicia los potenciales del receptor que disparan potenciales de acción que viajan centralmente a lo largo de los axones *aferentes* de las neuronas sensitivas. Esta información estimula las neuronas motoras espinales por medio de contactos sinápticos. Los potenciales de acción generados por el potencial sináptico en las neuronas motoras viajan de manera periférica en los axones *eferentes*, y dan origen a la contracción muscular y una respuesta conductual. Uno de los propósitos de este reflejo particular es ayudar a mantener una postura erecta frente a los cambios inesperados.

llo se denominan **ganglios de los nervios craneales**; véase el apéndice A). Los axones centrales de estas neuronas sensitivas aferentes entran en la médula espinal donde terminan sobre distintas neuronas centrales vinculadas con la regulación del tono muscular, sobre todo las **neuronas motoras** que determinan la actividad de los músculos relacionados. Éstas son las neuronas eferentes y las interneuronas del circuito. Un grupo de estas neuronas eferentes en el asta ventral de la médula espinal se proyecta hacia los músculos flexores de la extremidad y el otro hacia los músculos extensores. Las interneuronas de la médula espinal son el tercer elemento de este circuito. Las interneuronas reciben contactos sinápticos de neuronas aferentes sensitivas y hacen sinapsis sobre las neuronas motoras eferentes que se proyectan hacia los músculos flexores; por lo tanto, son capaces de modular la conexión aferencia-eferencia. Las conexiones sinápticas excitadoras entre los aferentes sensitivos y las neuronas motoras eferentes extensoras producen la contracción de los músculos extensores; a la vez, las interneuronas activadas por los aferentes son inhibidoras y su activación disminuye la actividad eléctrica en las neuronas motoras eferentes flexoras y hace que los músculos flexores se tornen menos activos (fig. 1-8). El resultado es una activación y una inactivación complementaria de los músculos sinergistas y antagonistas que controlan la posición de la pierna.

Un cuadro más detallado de los acontecimientos que subyacen al circuito miotático o a cualquier otro puede obtenerse mediante el registro electrofisiológico (fig. 1-9). Hay dos enfoques básicos para medir la actividad eléctrica de una célula nerviosa: **registro extracelular** (también denominado registro de

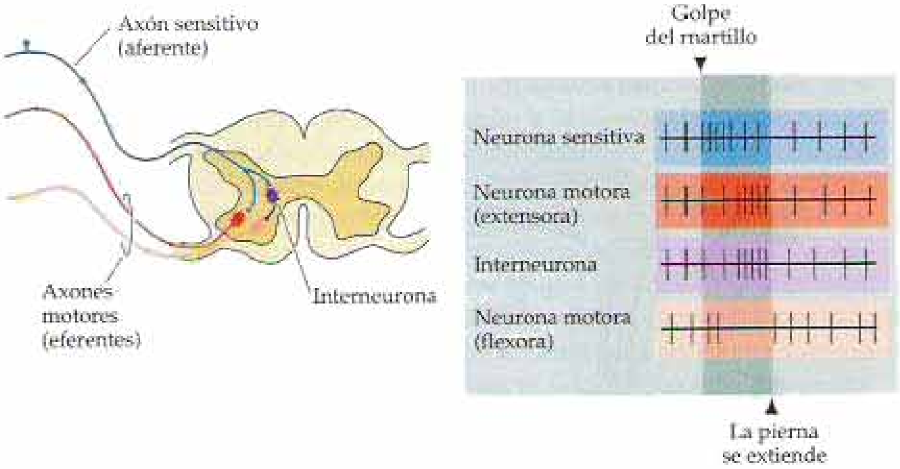


Fig. 1-8. Frecuencia relativa de potenciales de acción (indicada por líneas verticales individuales) en diferentes componentes del reflejo miotático cuando se activa la vía refleja. Obsérvese el efecto modulador de la interneurona.

unidad única), donde se coloca un electrodo *cerca* de la célula nerviosa de interés para detectar su actividad; y **registro intracelular**, en el que se coloca un electrodo *dentro* de la célula. Los registros extracelulares detectan fundamentalmente **potenciales de acción**, los cambios todo o nada en el potencial a través de las membranas de las células nerviosas que transmiten información desde un punto a otro en el sistema nervioso. Este tipo de registro es en particular útil para detectar patrones temporales de actividad de potenciales de acción y relacionar estos patrones con la estimulación por otras aferencias, o con episodios conductuales específicos. Los registros intracelulares pueden detectar los cambios graduados más pequeños del potencial que disparan potenciales de acción, y permiten así un análisis más detallado de la comunicación entre las neuronas dentro de un circuito. Estos potenciales que se disparan de forma graduada pueden surgir en receptores sensitivos o sinapsis, y se denominan **potenciales de receptor** o **potenciales sinápticos**, respectivamente.

Para el circuito miotático se puede medir la actividad eléctrica fuera de la célula y dentro de ella y definir así las relaciones funcionales entre las neuronas del circuito. El patrón de actividad de potenciales de acción puede medirse para cada elemento del circuito (aferentes, eferentes e interneuronas) antes, durante y después de un estímulo (véase fig. 1-8). Si se comparan el inicio, la duración y la frecuencia de la actividad de los potenciales de acción en cada célula, surge un cuadro funcional del circuito. Como resultado del estímulo, la neurona sensitiva se dispara a mayor frecuencia (esto es, más potenciales de acción por unidad de tiempo). Este incremento desencadena una frecuencia mayor de potenciales de acción tanto en las neuronas motoras extensoras como en las interneuronas. De manera simultánea, las sinapsis inhibidoras formadas por las interneuronas sobre las neuronas motoras flexoras hacen declinar la frecuencia de potenciales de acción en estas células. Por medio de un registro intracelular es posible observar directamente los cambios de potencial subyacentes a las conexiones sinápticas del circuito del reflejo miotático (véase fig. 1-9).

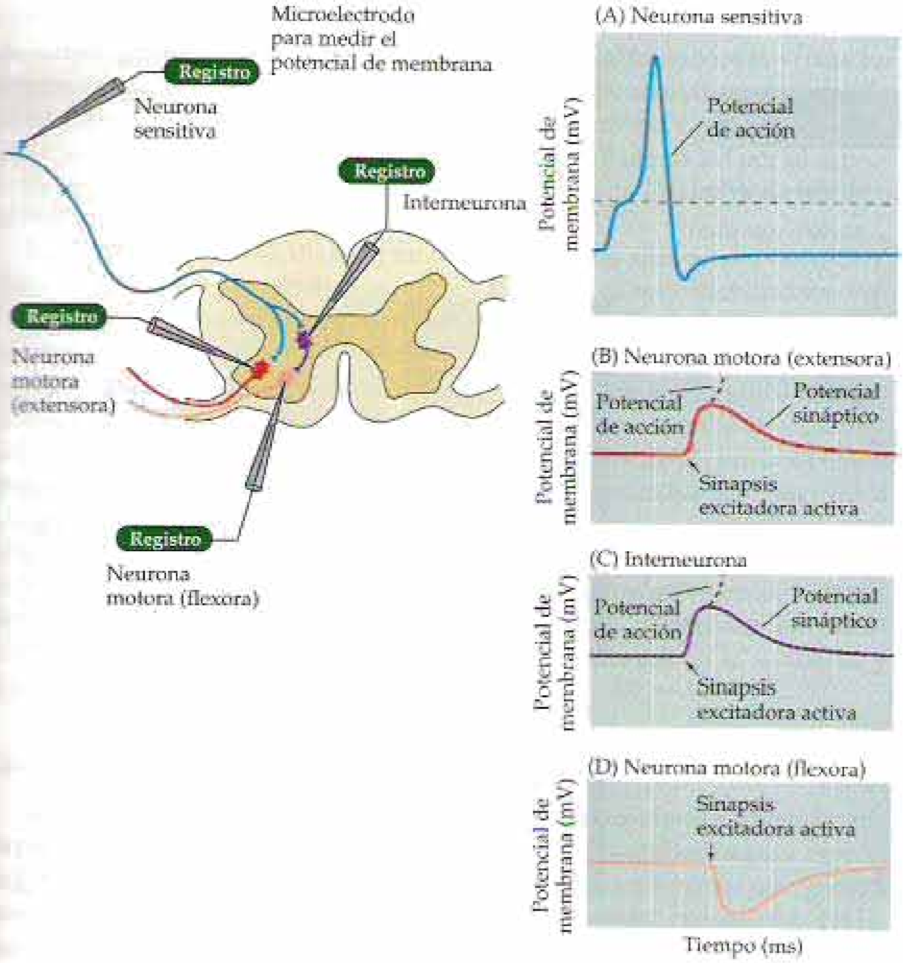

Microelectrodo para medir el potencial de membrana
Registro
Neurona sensitiva
Registro
Interneurona
Registro
Neurona motora (extensora)
Registro
Neurona motora (flexora)
(A) Neurona sensitiva
Potencial de membrana (mV)
Potencial de acción
(B) Neurona motora (extensora)
Potencial de membrana (mV)
Potencial de acción
Potencial sináptico
Sinapsis excitadora activa
(C) Interneurona
Potencial de membrana (mV)
Potencial de acción
Potencial sináptico
Sinapsis excitadora activa
(D) Neurona motora (flexora)
Potencial de membrana (mV)
Sinapsis excitadora activa
Tiempo (ms)

Fig. 1-9. Respuestas registradas dentro de la célula subyacen al reflejo miotático. **A.** Potencial de acción medido en una neurona sensitiva. **B.** Potencial disparador postsináptico registrado en una neurona motora extensora. **C.** Potencial disparador postsináptico en una interneurona. **D.** Potencial inhibidor postsináptico en una neurona motora flexora. Estos registros intracelulares son la base para conocer los mecanismos celulares de la generación del potencial de acción y los potenciales de receptor sensitivo y sinápticos que desencadenan estas señales conducidas.

Organización general del sistema nervioso humano

Cuando se consideran en conjunto, los circuitos que procesan tipos similares de información comprenden **sistemas neurales** que desempeñan propósitos conductuales más amplios. La distinción funcional más general divide estas colecciones en **sistemas sensitivos** que adquieren y procesan información del entorno (p. ej., el sistema visual o el sistema auditivo, véase unidad II) y **sistemas motores** que responden a esta información generando movimientos y otras conductas (véase unidad III). Sin embargo, hay gran cantidad de células y circuitos que se ubican entre estos sistemas aferente y eferente relativamente bien definidos. Éstos se denominan en conjunto **sistemas de asociación** y median las funciones encefálicas más complejas y menos caracterizadas (véase unidad V).

Además de estas distinciones funcionales amplias, los neurocientíficos y los neurólogos hicieron una división convencional del sistema nervioso de los vertebrados desde el punto de vista anatómico en los componentes central y periférico (fig. 1-10). El **sistema nervioso central**, (**SNC**), comprende el encéfalo (hemisferios cerebrales, diencéfalo, cerebelo y tronco del encéfalo) y la **médula espinal** (para mayor información sobre las características anatómicas macroscópicas del SNC véase apéndice A). El **sistema nervioso periférico** (**SNP**) implica las neuronas sensitivas que conectan los receptores sensitivos sobre la superficie del cuerpo o más profundo dentro de él con circuitos de procesamiento relevantes en el sistema nervioso central. La porción

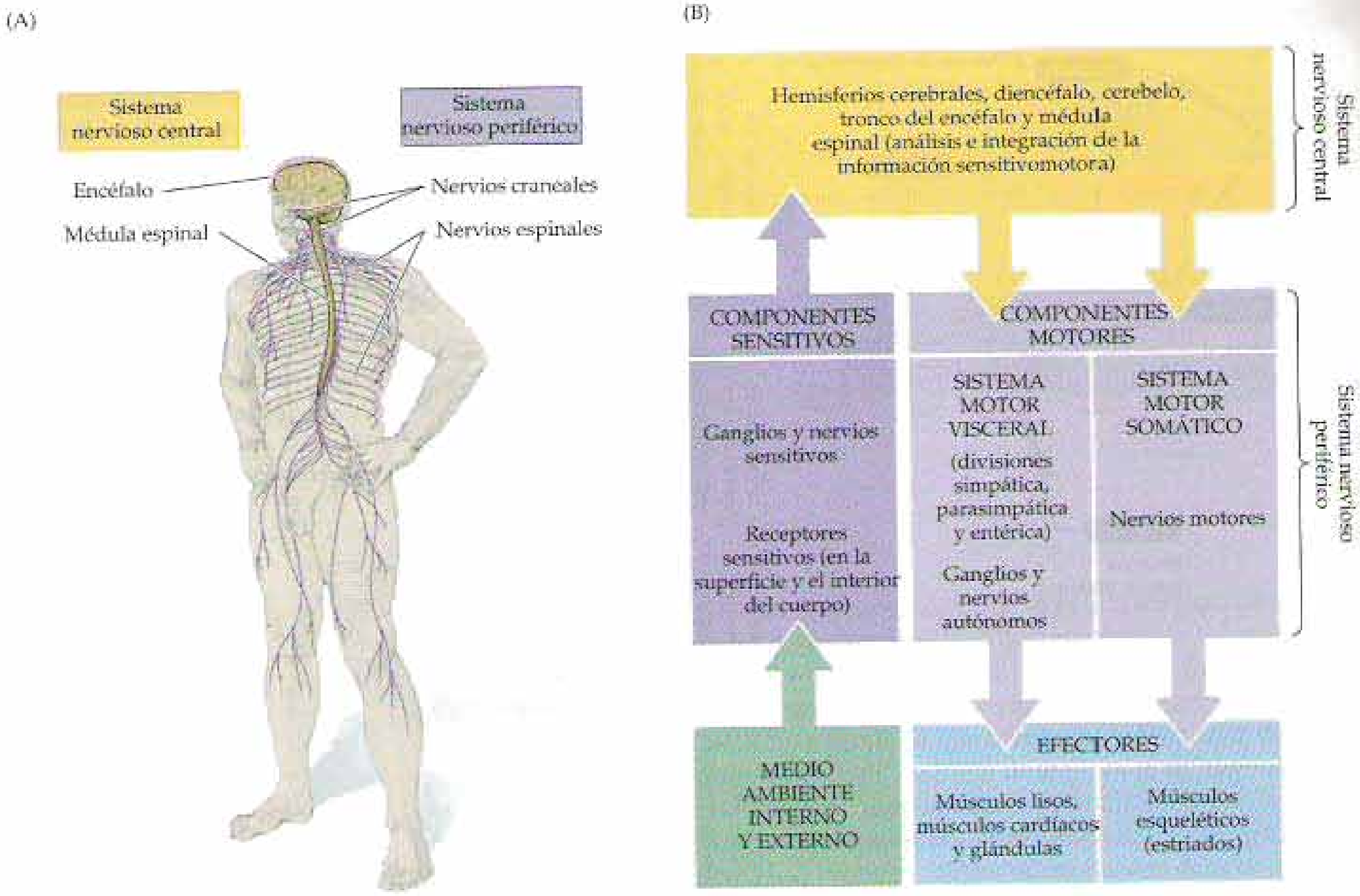

(A)
Sistema nervioso central
Sistema nervioso periférico
Encéfalo
Médula espinal
Nervios craneales
Nervios espinales
(B)
Hemisferios cerebrales, diencéfalo, cerebelo, tronco del encéfalo y médula espinal (análisis e integración de la información sensitivomotora)
Sistema nervioso central
COMPONENTES SENSITIVOS
COMPONENTES MOTORES
Ganglios y nervios sensitivos
Receptores sensitivos (en la superficie y el interior del cuerpo)
SISTEMA MOTOR VISCERAL
(divisiones simpática, parasimpática y entérica)
Ganglios y nervios autónomos
SISTEMA MOTOR SOMÁTICO
Nervios motores
Sistema nervioso periférico
MEDIO AMBIENTE INTERNO Y EXTERNO
EFECTORES
Músculos lisos, músculos cardíacos y glándulas
Músculos esqueléticos (estriados)

Fig. 1-10. Componentes principales del sistema nervioso y sus relaciones funcionales. **A.** SNC (encéfalo y médula espinal) y SNP (nervios espinales y craneales). **B.** Diagrama de los componentes principales de los sistemas nerviosos central y periférico, y sus relaciones funcionales. Los estímulos provenientes del medio ambiente transmiten información a los circuitos procesadores en el interior del encéfalo y la médula espinal, que a su vez interpretan su significación y envían señales a los efectores periféricos que mueven el cuerpo y adaptan los funcionamientos de sus órganos internos.

motora del sistema nervioso periférico a su vez presenta dos componentes. Los axones motores que conectan el encéfalo y la médula espinal con los músculos esqueléticos constituyen la **división motora somática** del sistema nervioso periférico, mientras que las células y los axones que inervan los músculos lisos, el músculo cardíaco y las glándulas forman la **división motora visceral** o **autónoma**.

Los cuerpos de las células nerviosas en el sistema nervioso periférico se localizan en los **ganglios**, que son simplemente acumulaciones de cuerpos de células nerviosas (y células de sostén). Los axones periféricos se reúnen en haces llamados **nervios**, muchos de los cuales están envueltos por las células gliales del sistema nervioso periférico denominadas **células de Schwann**. En el sistema nervioso central las células nerviosas están organizadas de dos formas distintas. Los **núcleos** son acumulaciones locales de neuronas que tienen conexiones y funciones más o menos similares; estos grupos se encuentran distribuidos en el cerebro, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Por el contrario, la corteza describe disposiciones laminares de células nerviosas (para obtener información adicional e ilustraciones consulte apéndice A). Las cortezas de los hemisferios cerebrales y el cerebelo proporcionan el ejemplo más claro de este principio de organización.

Los axones del sistema nervioso central se reúnen en **tractos** que son más o menos análogos a los nervios de la periferia. Los tractos que cruzan la línea media del encéfalo se denominan **comisuras**. Dos términos histológicos amplios distinguen las regiones ricas en cuerpos de células nerviosas versus las regiones ricas en axones. La **sustancia gris** se refiere a cualquier acumulación de cuerpos celulares y neuropilo del encéfalo y la médula espinal (p. ej., núcleos o cortezas), mientras que la **sustancia blanca**, llamada así por su aspecto relativamente claro como resultado del contenido de lípidos de la mielina, se refiere a los tractos axónicos y las comisuras.

La organización de la división motora visceral del sistema nervioso periférico es un poco más complicada (véase cap. 20). Las neuronas motoras viscerales del tronco del encéfalo y la médula espinal, denominadas neuronas preganglionares, forman sinapsis con neuronas motoras periféricas situadas en los **ganglios autónomos**. Las neuronas motoras de los ganglios autónomos inervan el músculo liso, las glándulas y el músculo cardíaco, y controlan así la mayoría de las conductas involuntarias (visceral). En la **división simpática** del sistema motor autónomo, los ganglios se sitúan a lo largo de la columna vertebral o por delante de ella y envían sus axones a distintas dianas periféricas. En la **división parasimpática** los ganglios se sitúan dentro de los órganos que inervan. Otro componente del sistema motor visceral, llamado **sistema entérico**, está formado por ganglios pequeños y neuronas individuales dispersas en toda la pared del intestino. Éstas influyen en la motilidad y la secreción gástrica.

Terminología neuroanatómica

Describir la organización del sistema nervioso requiere un conocimiento rudimentario de la terminología anatómica. Los términos utilizados para especificar la localización en el sistema nervioso central son los mismos que se usan para la descripción anatómica macroscópica del resto del cuerpo (fig. 1-11). Así, *anterior* y *posterior* indican frente y dorso (cabeza y cola); *rostral* y *caudal*, hacia la cabeza y la cola; *dorsal* y *ventral*, arriba y abajo (dorso y vientre), y *medial* y *lateral*, en la línea media o al costado. No obstante, la comparación entre estas coordenadas en el cuerpo versus el encéfalo puede ser confusa. Para la totalidad del cuerpo estos términos anatómicos se refieren al eje mayor, que es recto. Sin embargo, el eje mayor del sistema nervioso central tiene una curva. En los seres humanos y otros bípedos se necesita una inclinación compensadora del eje rostrocaudal del encéfalo para comparar de manera correcta los ejes corporales con los encefálicos. Una vez realizado este ajuste, se pueden asignar fácilmente los ejes al encéfalo.

La asignación correcta de los ejes anatómicos indica entonces los planos estándar para los cortes histológicos o las imágenes vivas (véase recuadro A) usadas para estudiar la anatomía interna del encéfalo (véase fig. 1-11B). Los **cortes horizontales** (también llamados **axiales** o **transversos**) se toman paralelos al eje rostrocaudal del encéfalo; por lo tanto, en un individuo en posición erecta estos cortes son paralelos a la tierra. Los cortes tomados en el plano que divide los dos hemisferios son **sagitales**, y pueden categorizarse a su vez como **mediosagitales** y **parasagitales**, según que el corte se encuentre cerca de la línea media (mediosagital) o más lateral (parasagital). Los cortes tomados en el plano del rostro se denominan **coronales** o **frontales**. Por lo general se utilizan términos diferentes para referirse a los cortes de la médula espinal. El plano de corte ortogonal a la longitud de la médula espinal se denomina **transverso**, mientras que los cortes paralelos al eje mayor de la médula se denominan **longitudinales**. En un corte transverso de la médula espinal humana, los

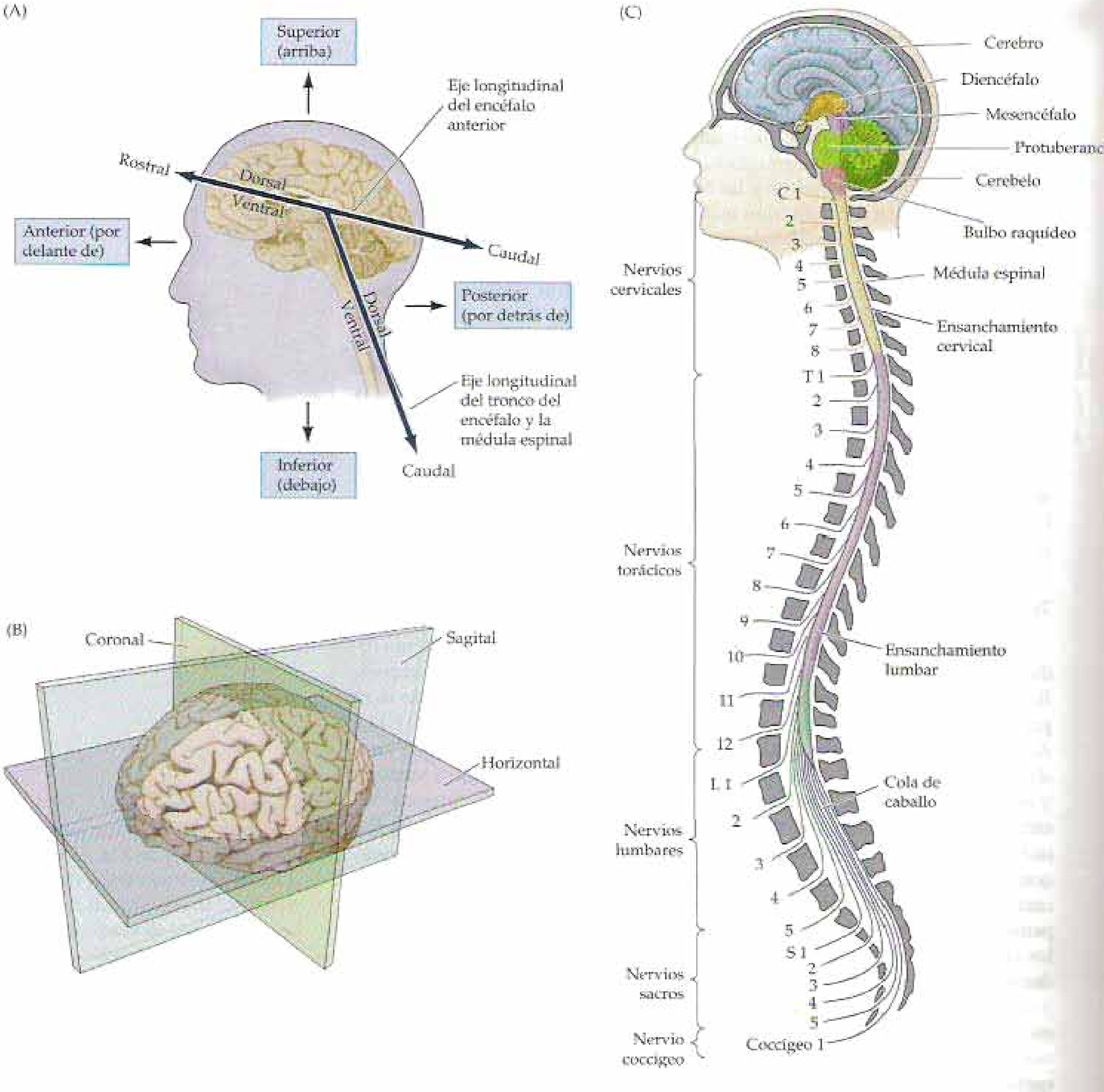

(A)
Superior (arriba)
Eje longitudinal del encéfalo anterior
Rostral
Dorsal
Ventral
Anterior (por delante de)
Caudal
Posterior (por detrás de)
Dorsal
Ventral
Eje longitudinal del tronco del encéfalo y la médula espinal
Inferior (debajo)
Caudal
(B)
Coronal
Sagital
Horizontal
(C)
Cerebro
Diencéfalo
Mesencéfalo
Protuberanc
Cerebelo
Bulbo raquídeo
Médula espinal
Ensanchamiento cervical
Ensanchamiento lumbar
Cola de caballo
C 1
2
3
4
5
6
7
8
T 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
L 1
2
3
4
5
S 1
2
3
4
5
Coccígeo 1
Nervios cervicales
Nervios torácicos
Nervios lumbares
Nervios sacros
Nervio coccígeo

Fig. 1-11. Se desarrolló un pliegue en el eje mayor del sistema nervioso a medida que los seres humanos desarrollaron la postura erecta, lo que condujo a un ángulo aproximado de 120° entre el eje mayor del tronco del encéfalo y el del encéfalo anterior. En **(A)** están indicadas las consecuencias de este pliegue para la terminología anatómica. Los términos *anterior*, *posterior*, *superior* e *inferior* se refieren al eje mayor del cuerpo, que es recto. Por lo tanto, indican la misma dirección tanto para el encéfalo anterior como para el tronco del encéfalo. Por el contrario, los términos *dorsal*, *ventral*, *rostral* y *caudal* se refieren al eje mayor del sistema nervioso central. La dirección dorsal es hacia atrás para el tronco del encéfalo y la médula espinal, pero hacia la parte superior de la cabeza para el encéfalo anterior. La dirección opuesta es ventral. La dirección rostral hacia la parte superior de la cabeza para el tronco del encéfalo y la médula espinal, pero hacia el rostro para el encéfalo anterior. La dirección opuesta es caudal. **B.** Planos principales de corte utilizados para cortar el encéfalo u obtener imágenes de él. **C.** Subdivisiones y componentes del sistema nervioso central. (Obsérvese que la posición de las llaves del lado izquierdo de la figura se refiere a las vértebras, no a los segmentos espinales.)

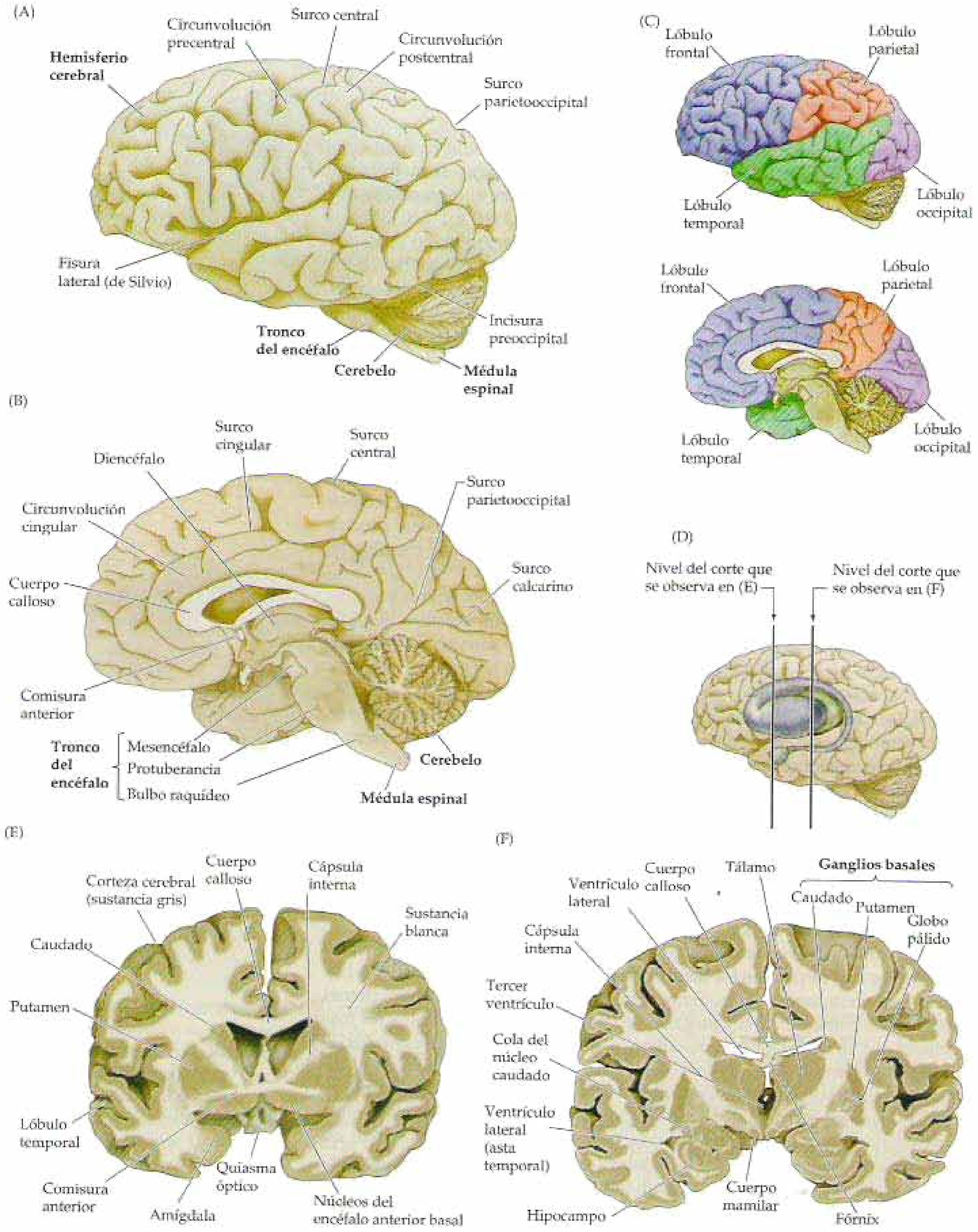
ejes dorsal y ventral, y los ejes anterior y posterior indican las mismas direcciones (véase fig. 1-11). Aunque esta terminología puede ser tediosa, es esencial para conocer las subdivisiones básicas del sistema nervioso (fig. 1-11C).

Subdivisiones del sistema nervioso central

Por lo general, se considera que el sistema nervioso central (definido como el encéfalo y la médula espinal) tiene siete partes básicas: la **médula espinal**, el **bulbo raquídeo**, la **protuberancia**, el **cerebelo**, el **mesencéfalo**, el **diencéfalo** y los **hemisferios cerebrales** (véanse figs. 1-10 y 1-11C). Todas estas subdivisiones son atravesadas por espacios llenos de líquido llamados **ventrículos** (se puede hallar un informe detallado del sistema ventricular en el apéndice B). Los ventrículos son el remanente de la luz que se forma al plegarse la placa neural para formar el tubo neural al comienzo del desarrollo (véase cap. 21). Las variaciones en la configuración y el tamaño del espacio ventricular maduro son característicos de cada región del encéfalo adulto. El bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo se denominan en conjunto **tronco del encéfalo** y rodean el **cuarto ventrículo** (bulbo raquídeo y protuberancia) y el **acueducto cerebral** (mesencéfalo). El diencéfalo y los hemisferios cerebrales se denominan en conjunto **encéfalo anterior**, y encierran el **tercer ventrículo** y los **ventrículos laterales**, respectivamente. Dentro del tronco del encéfalo están los **núcleos de los nervios craneales** que reciben aferencias de los **ganglios sensitivos craneales** mencionados antes, a través de los **nervios sensitivos craneales**, o dan origen a axones que constituyen los **nervios motores craneales** (véase apéndice A).

El tronco del encéfalo también es un conducto para varios tractos mayores en el sistema nervioso central que transmiten información sensitiva desde la médula espinal y el tronco del encéfalo hacia el encéfalo anterior, o transmiten órdenes motoras del encéfalo anterior nuevamente hacia las neuronas motoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal. En consecuencia, el conocimiento detallado de las consecuencias del daño del tronco del encéfalo proporciona a los neurólogos y otros médicos una herramienta esencial para localizar y diagnosticar una lesión encefálica. El tronco del encéfalo contiene otros numerosos núcleos que participan en muchas funciones importantes, como el control de la frecuencia cardíaca, la respiración, la presión arterial y el nivel de conciencia. Por último, una de las características más sobresalientes del tronco del encéfalo es el **cerebelo**, que se extiende sobre gran parte de su cara dorsal. El cerebelo es esencial para la coordinación y la planificación del movimiento (véase cap. 18) y para el aprendizaje de las tareas motoras y el almacenamiento de esa información (véase cap. 30).

Hay varias subdivisiones anatómicas del encéfalo anterior. Las estructuras anatómicas más obvias son los **hemisferios cerebrales** prominentes (fig. 1-12). En los seres humanos los hemisferios cerebrales (cuyas porciones más externas son láminas continuas y muy plegadas de corteza) son proporcionalmente más grandes que en cualquier otro mamífero, y se caracterizan por **circunvoluciones** (giros) o crestas de tejido cortical plegado y **surcos**, las hendiduras que dividen las circunvoluciones entre sí (p. ej., como se observa en la tapa de este libro). Aunque los patrones de circunvoluciones y surcos varían de un individuo a otro, hay algunos puntos de referencia sistemáticos que ayudan a dividir los hemisferios en cuatro **lóbulos**. Los nombres de los lóbulos derivan de los huesos craneales que los cubren: **occipital**, **temporal**, **parietal** y **frontal**. Una característica clave de la anatomía de la superficie del cerebro es el **surco central**


(A)
Circunvolución precentral
Surco central
Circunvolución postcentral
Hemisferio cerebral
Surco parietooccipital
Fisura lateral (de Silvio)
Incisura preoccipital
Tronco del encéfalo
Cerebelo
Médula espinal
(B)
Surco cingular
Surco central
Diencéfalo
Surco parietooccipital
Circunvolución cingular
Surco calcarino
Cuerpo calloso
Comisura anterior
Tronco del encéfalo
Mesencéfalo
Protuberancia
Bulbo raquídeo
Cerebelo
Médula espinal
(C)
Lóbulo frontal
Lóbulo parietal
Lóbulo temporal
Lóbulo occipital
Lóbulo frontal
Lóbulo parietal
Lóbulo temporal
Lóbulo occipital
(D)
Nivel del corte que se observa en (E)
Nivel del corte que se observa en (F)
(E)
Corteza cerebral (sustancia gris)
Cuerpo calloso
Cápsula interna
Sustancia blanca
Caudado
Putamen
Lóbulo temporal
Comisura anterior
Amígdala
Quiasma óptico
Núcleos del encéfalo anterior basal
(F)
Ventrículo lateral
Cuerpo calloso
Tálamo
Ganglios basales
Caudado
Putamen
Globo pálido
Cápsula interna
Tercer ventrículo
Cola del núcleo caudado
Ventrículo lateral (asta temporal)
Hipocampo
Cuerpo mamilar
Fórnix

◄ Fig. 1-12. Anatomía macroscópica del encéfalo anterior. **A.** Anatomía de la superficie de los hemisferios cerebrales que muestra los cuatro lóbulos del encéfalo y los surcos y las circunvoluciones principales. En esta vista imaginaria también se pueden ver el sistema ventricular y los ganglios basales. **B.** Vista mediosagital que muestra la localización de hipocampo, amígdala, tálamo e hipotálamo.

situado más o menos a mitad de camino entre los polos rostral y caudal de los hemisferios (fig. 1-12A). Este surco prominente divide el lóbulo frontal en el extremo rostral del hemisferio del lóbulo parietal más caudal. A ambos lados del surco central se destacan las circunvoluciones precentral y postcentral. Estas circunvoluciones también son funcionalmente significativas, ya que la primera contiene la corteza motora primaria importante para controlar el movimiento, y la postcentral contiene la corteza somatosensitiva primaria que es importante para los sentidos del cuerpo (véase más adelante).

Las subdivisiones restantes del encéfalo anterior se sitúan más profundas en los hemisferios cerebrales (fig. 1-12B). Las que más se destacan es el grupo de estructuras profundas involucradas en los procesos motores y cognitivos que se denominan en conjunto **ganglios basales**. Otras estructuras en particular importantes son el **hipocampo** y la **amígdala** en los lóbulos temporales (se trata de sustratos vitales para la memoria y la conducta emocional, respectivamente) y los **bulbos olfatorios** (las estaciones centrales para el procesamiento de la información quimiosensitiva que surge en las neuronas receptoras en la cavidad nasal) sobre la cara anteroinferior de los lóbulos frontales. Por último, el **tálamo** se ubica en el diencéfalo y es un área de relevo crítica para la información sensitiva (aunque también tiene muchas otras funciones); el **hipotálamo**, que como su nombre lo indica se sitúa por debajo del tálamo, es la estructura organizadora central para la regulación de muchas funciones homeostáticas del cuerpo (p. ej., alimentación, ingestión de líquidos, termorregulación).

Esta descripción básica de los puntos de referencia anatómicos más importantes proporciona un marco de trabajo para comprender cómo se comunican entre ellas las neuronas ubicadas en estructuras encefálicas diferentes y ampliamente distribuidas para definir **sistemas neurales** dedicados a codificar, procesar y transmitir tipos específicos de información acerca de aspectos del entorno del organismo, e iniciar y coordinar luego respuestas conductuales apropiadas.

Principios de la organización de los sistemas neurales

Estas capacidades perceptivas y motoras complejas del encéfalo reflejan la función integrada de distintos sistemas neurales. El procesamiento de la información somatosensitiva (que se origina en los receptores de piel, tejidos subcutáneos y sistema musculoesquelético que responden a deformación física en la superficie del cuerpo o desplazamiento de músculos y articulaciones) proporciona un ejemplo conveniente. Estas estructuras ampliamente distribuidas que participan en la generación de las sensaciones somáticas se denominan **sistema somatosensitivo** (fig. 1-13). Los componentes en el sistema nervioso periférico son los receptores distribuidos en toda la piel y en músculos y tendones, las

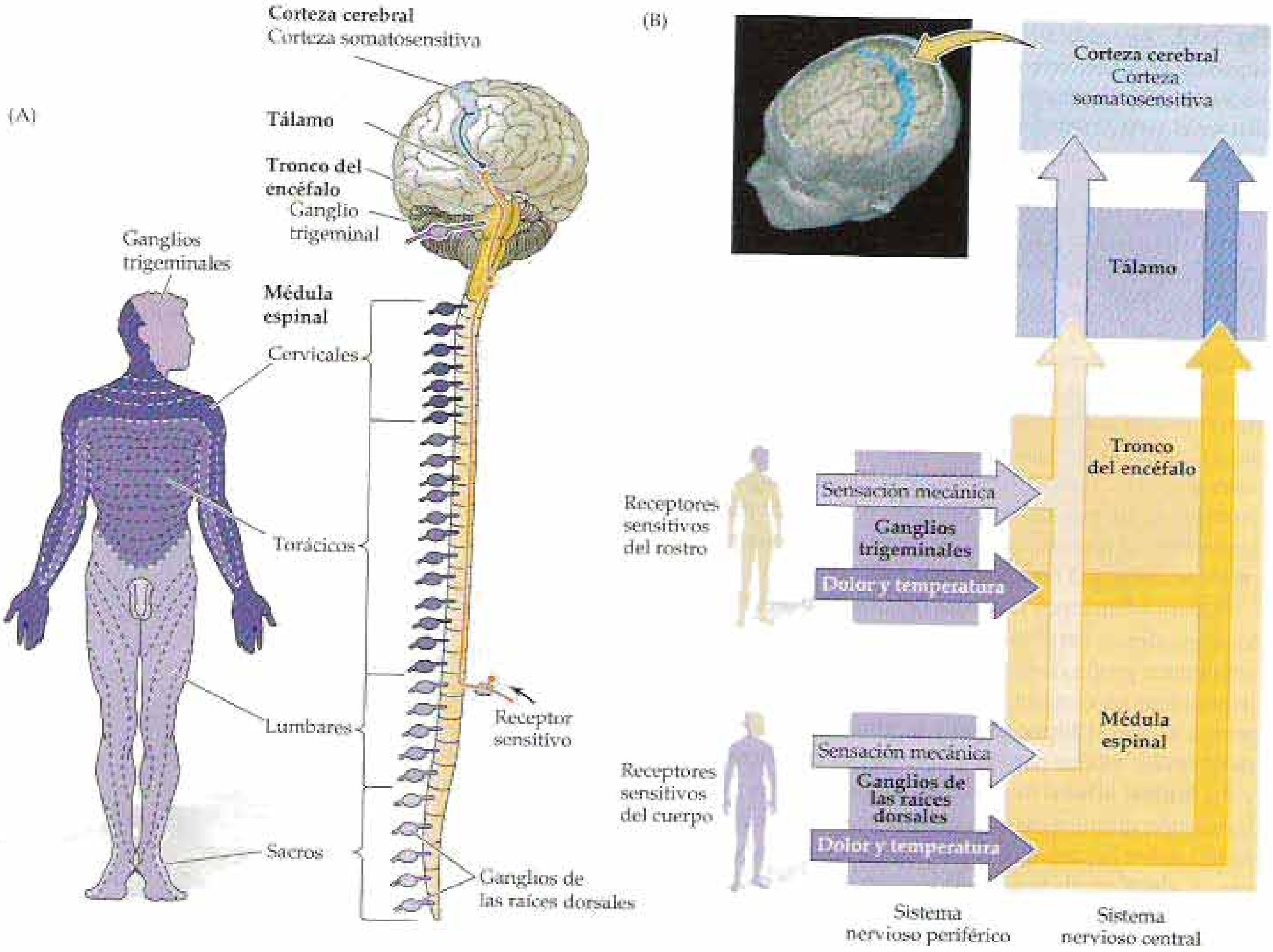

(A)
Corteza cerebral
Corteza somatosensitiva
Tálamo
Tronco del encéfalo
Ganglio trigeminal
Ganglios trigeminales
Médula espinal
Cervicales
Torácicos
Lumbares
Sacros
Receptor sensitivo
Ganglios de las raíces dorsales
(B)
Corteza cerebral
Corteza somatosensitiva
Tálamo
Tronco del encéfalo
Receptores sensitivos del rostro
Sensación mecánica
Ganglios trigeminales
Dolor y temperatura
Médula espinal
Receptores sensitivos del cuerpo
Sensación mecánica
Ganglios de las raíces dorsales
Dolor y temperatura
Sistema nervioso periférico
Sistema nervioso central

Fig. 1-13. Organización anatómica y funcional del sistema somatosensitivo. Los componentes del sistema nervioso central del sistema somatosensitivo se encuentran en la médula espinal, el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza cerebral. **A.** La información somatosensitiva de la superficie del cuerpo se traza según los ganglios de las raíces dorsales, que aquí se esquematizan unidos a la médula espinal. Los distintos tonos de púrpura indican la correspondencia entre las regiones de la superficie corporal y los ganglios de las raíces dorsales que transmiten información desde la superficie corporal hasta el sistema nervioso central. La información proveniente de cabeza y cuello se transmite hasta el SNC a través de los ganglios trigeminales. **B.** La información somatosensitiva viaja desde los receptores sensitivos periféricos a través de vías paralelas para las sensaciones mecánica y de dolor y temperatura. Estas vías paralelas hacen relevo a través de la médula espinal y el tronco del encéfalo, para enviar finalmente información sensitiva hasta el tálamo, desde donde se transmite a la corteza somatosensitiva en la circunvolución postcentral (indicada en azul en la imagen del encéfalo entero; RM cortesía de L. E. White, J. Vovoydic y S. M. Williams).

neuronas relacionadas en los ganglios de la raíz dorsal, y las neuronas en algunos ganglios craneales. Entre los componentes del sistema nervioso central se incluyen neuronas en la médula espinal; los tractos largos de sus axones, que se originan en la médula espinal, cruzan a través del tronco del encéfalo y finalmente terminan en distintos **núcleos de relevo** en el tálamo en el diencéfalo. Las estructuras diana incluso más altas de las neuronas talámicas son las áreas corticales que rodean a la circunvolución postcentral que se denominan en conjunto **corteza somatosensitiva**. Por lo tanto, el sistema somatosensitivo presenta poblaciones específicas de neuronas prácticamente en todas las subdivisiones del sistema nervioso.

Otros dos principios de la organización del sistema nervioso son evidentes en el sistema somatosensitivo: la **organización topográfica** y la preponderancia de las **vías paralelas** (véase fig. 1-13). Como su nombre lo indica, topografía se refiere a una función de mapeo –en este caso un mapa de la superficie corporal en el que puedan discernirse las distintas estructuras que constituyen el sistema somatosensitivo. Por lo tanto, se trazan áreas adyacentes sobre la superficie corporal a regiones adyacentes en los núcleos, los tractos de sustancia blanca y las zonas diana talámicas y corticales del sistema. Comenzando en la periferia, las células de cada ganglio de la raíz dorsal definen un **dermatoma** separado (área de piel inervada por las prolongaciones de células provenientes de una sola raíz dorsal). En la médula espinal, de caudal a rostral, los dermatomas están representados en regiones correspondientes de la médula espinal de sacros (dorso) a lumbares (piernas) a torácicos (tórax) y cervicales (brazos y hombros) (véanse figs. 1-13 y 1-11C). Esta **somatotopia** se mantiene en los tractos somatosensitivos de la médula espinal y el tronco del encéfalo que transmiten información a las estructuras relevantes del encéfalo anterior del sistema somatosensitivo (fig. 1-14).

Las **vías paralelas** se refieren a la de los axones de las células nerviosas que procesan los distintos atributos del estímulo que comprenden una modalidad sensitiva, motora o cognitiva particular. Para la sensación somática, los atributos del estímulo que se transmiten a través de vías paralelas son dolor, temperatura, tacto, presión y propiocepción (el sentido de posición articular o de las extremidades). Desde los ganglios de las raíces dorsales, a través de la médula espinal y el tronco del encéfalo, y hasta la corteza somatosensitiva, estas submodalidades se mantienen en gran parte divididas. Por lo tanto, desde el punto de vista anatómico, bioquímico y fisiológico distintas neuronas traducen, codifican y transmiten información de dolor, temperatura y mecánica. Aunque esta información luego se integra para proporcionar la percepción unitaria de los estímulos relevantes, las neuronas y los circuitos en el sistema somatosensitivo están claramente especializados para procesar aspectos separados de la sensibilidad somática.

Este bosquejo básico de la organización del sistema somático es representativo de los principios pertinentes al conocimiento de cualquier sistema neural. En todos los casos será apropiado considerar la distribución anatómica de los circuitos neurales dedicados a una función particular, el modo en que la función está representada o se "mapea" en los elementos neurales dentro del sistema y de qué modo se segregan los distintos atributos del estímulo dentro de los subgrupos de neuronas que comprenden el sistema. Estos detalles proporcionan un marco de trabajo para comprender de qué modo la actividad dentro del sistema proporciona una representación del estímulo relevante, la respuesta motora requerida y correlaciones cognitivas de orden superior.

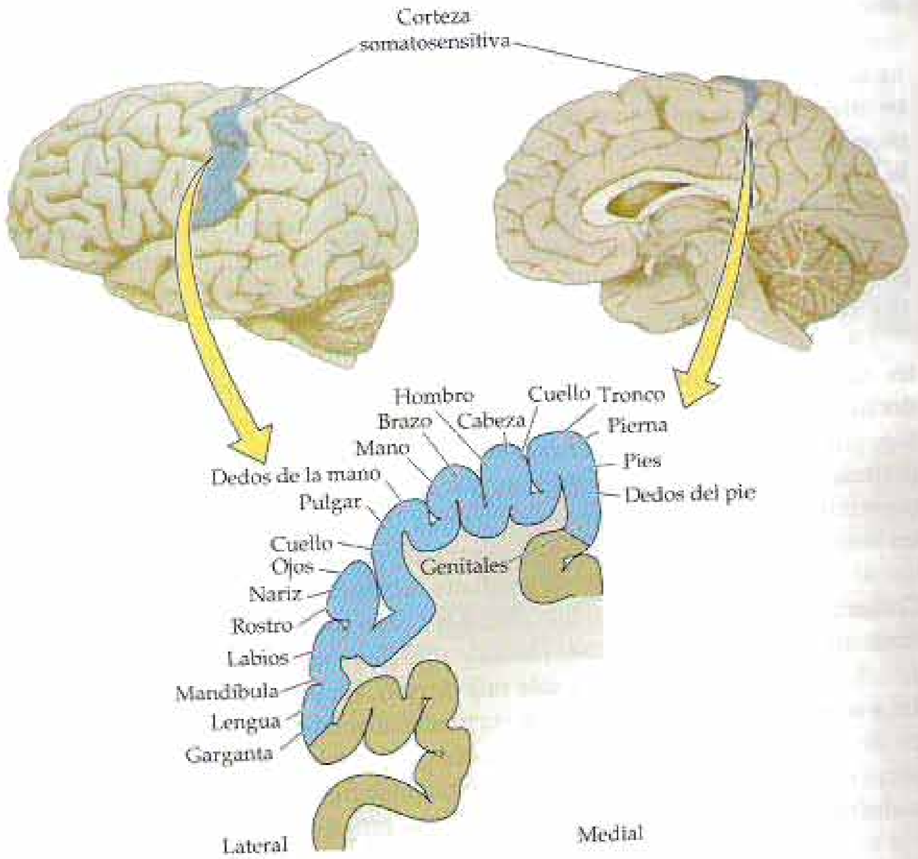

Corteza somatosensitiva
Hombro
Brazo
Cabeza
Cuello
Tronco
Pierna
Mano
Pies
Dedos de la mano
Dedos del pie
Pulgar
Cuello
Ojos
Genitales
Nariz
Rostro
Labios
Mandíbula
Lengua
Garganta
Lateral
Medial

Fig. 1-14. Organización somatotópica de la información sensitiva. *Arriba*: localizaciones de las áreas corticales somatosensitiva primaria y secundaria en la superficie lateral del encéfalo. *Abajo*: representación cortical de diferentes regiones de piel.

Análisis funcional de los sistemas neurales

Actualmente hay una amplia gama de métodos fisiológicos para evaluar la actividad eléctrica (y metabólica) de los circuitos neuronales que forman un sistema neural. Sin embargo, dos enfoques fueron en particular útiles para definir el modo en que los sistemas neurales representan información. El método más utilizado es el **registro electrofisiológico de célula única** o **de unidad única** con microelectrodos (véase antes; este método a menudo registra en varias células cercanas además de una seleccionada, y proporciona más información útil). El uso de microelectrodos para registrar la actividad de potenciales de acción proporciona un análisis célula a célula de los mapas topográficos de la organización (fig. 1-15) y puede dar información específica sobre el tipo de estímulo para el cual la neurona está "afinada" (esto es, el estímulo que produce un cambio máximo en la actividad del potencial de acción desde el estado basal). A menudo se utiliza el análisis de unidad única para definir el **campo receptivo** de una neurona: la región en el espacio sensorial (p. ej., la superficie corporal o una estructura especializada como la retina) dentro de la cual un estímulo específico produce la respuesta máxima de potencial de acción. Este enfoque para conocer los sistemas neurales fue introducido por Stephen Kuffler y Vernon Mountcastle a comienzos de la década de 1950 y en el presente lo utilizapor varias generaciones de neurocientíficos para evaluar la relación entre estímulos y respuestas neuronales en los sistemas sensitivo y motor. En la actualidad las técnicas de registro eléctrico a nivel de una única célula se extendieron y refinaron para incluir el análisis de una sola célula y a la vez de numerosas células en animales que realizan tareas cognitivas complejas, los registros intracelulares en animales intactos y el uso de electrodos en parches para detectar y monitorizar la actividad de moléculas individuales de la membrana que finalmente subyacen al señalamiento neural (véase unidad I).

La segunda área importante en la que se lograron adelantos técnicos notables son las **imágenes encefálicas funcionales** en seres humanos (y en menor grado en animales), que revolucionaron el conocimiento funcional de los sistemas neurales en las dos últimas décadas (recuadro A). Al contrario de los métodos eléctricos para registrar la actividad neural, que son invasores en el sentido de tener que exponer el encéfalo e insertar electrodos en él, las imágenes funcionales no son invasoras y por lo tanto se pueden aplicar a pacientes y sujetos normales. Además, las imágenes funcionales permiten la evaluación simultánea de varias estructuras encefálicas (que es posible pero obviamente difícil con métodos de registro eléctrico). Las tareas que pueden evaluarse mediante imágenes funcionales permiten un enfoque más ambicioso e integrador del estudio de las operaciones de un sistema neural.

En los últimos 20 años estos métodos no invasores permitieron que los neurocientíficos evalúen la representación de una cantidad enorme de conductas humanas complejas, y al mismo tiempo aportaron herramientas diagnósticas

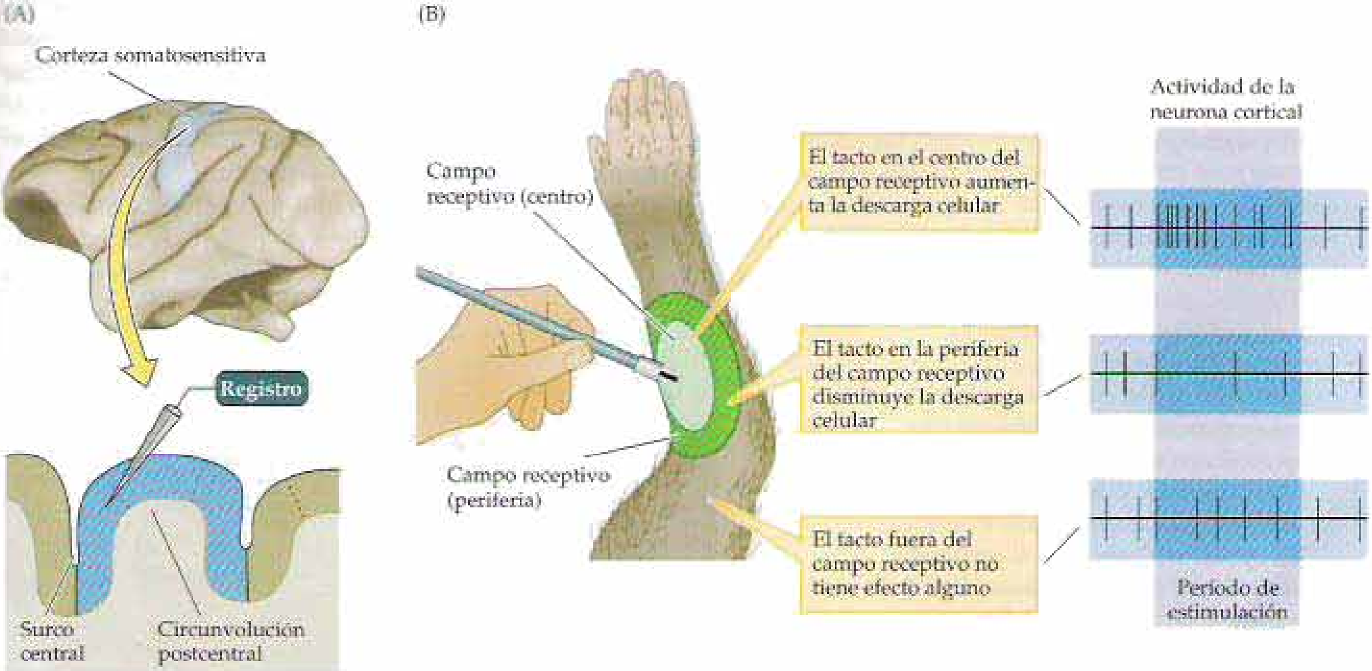

(A)
Corteza somatosensitiva
Registro
Surco central
Circunvolución postcentral
(B)
Campo receptivo (centro)
Campo receptivo (periferia)
El tacto en el centro del campo receptivo aumenta la descarga celular
El tacto en la periferia del campo receptivo disminuye la descarga celular
El tacto fuera del campo receptivo no tiene efecto alguno
Actividad de la neurona cortical
Período de estimulación

Fig. 1-15. Registro electrofisiológico de unidad única de una neurona piramidal cortical, que muestra el patrón de descarga en respuesta a un estímulo periférico específico. **A.** Disposición experimental típica. **B.** Terminación de los campos receptivos neuronales.

que se utilizan cada vez más de rutina. Muchas de las observaciones resultantes confirmaron las inferencias acerca de la localización funcional y la organización de los sistemas neurales que originariamente se basaron en el estudio de los pacientes neurológicos que mostraban una conducta alterada después de un accidente cerebrovascular u otras formas de lesión encefálica. Sin embargo, otros hallazgos aportaron conocimientos nuevos sobre la forma en que funcionan los sistemas neurales en el encéfalo humano.

Análisis de la conducta compleja

Muchos de los adelantos más anunciados en la neurociencia moderna involucraron una reducción de la complejidad del encéfalo hasta los componentes que se analizan más fácilmente; esto es, genes, moléculas o células. No obstante, el encéfalo funciona como una totalidad y el estudio de las funciones encefálicas más complejas (y, para algunos, más interesantes) como percepción, lenguaje, emoción, memoria y conciencia aún es un desafío central para los neurocientíficos contemporáneos. Reconociendo este desafío, en los últimos 20 años más o menos surgió un campo llamado **neurociencia cognitiva** dedicado de manera específica a comprender estas cuestiones (véase unidad V). Esta evolución también rejuveneció el campo de la neuroetología (dedicado a observar conductas complejas de animales en sus entornos naturales; p. ej., la comunicación social en las aves y los primates no humanos) y estimuló el desarrollo de tareas para evaluar mejor la génesis de las conductas complejas en los seres humanos. Cuando se usan combinadas con imágenes funcionales, las tareas conductuales bien designadas pueden facilitar la identificación de redes encefálicas dedicadas a funciones complejas específicas, entre las que se incluyen habilidades de lenguaje, capacidad matemática y musical, respuestas emocionales, juicios estéticos y pensamiento abstracto. También se pueden utilizar tareas conductuales cuidadosamente construidas para estudiar la patología de las enfermedades encefálicas complejas que comprometen la cognición, como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y la depresión.

En resumen, los esfuerzos nuevos o revitalizados para estudiar las funciones encefálicas superiores con técnicas cada vez más poderosas ofrecen formas de comenzar a conocer incluso los aspectos más complejos de la conducta humana.

Recuadro A

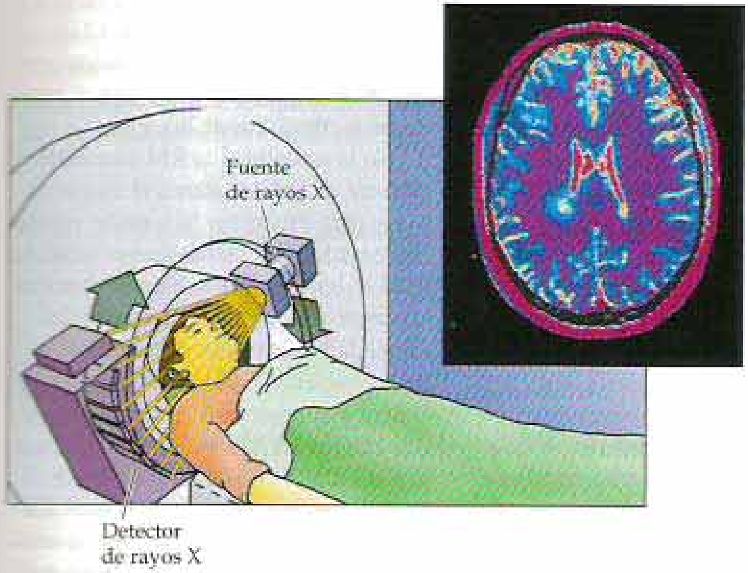
Técnicas de imágenes encefálicas

En la década de 1970 la **tomografía computarizada** o **TC** abrió una nueva era en las imágenes no invasoras al introducir el uso de la tecnología de procesamiento computarizado para ayudar a sondear el encéfalo viviente. Antes de la TC, la única técnica por imágenes encefálicas disponible era la radiografía convencional, que tenía escaso contraste de tejidos blandos y comprendía una exposición a la radiación relativamente alta.

El enfoque de la TC utiliza un haz de rayos X estrecho y una hilera de detectores muy sensibles colocados en lados opuestos de la cabeza para sondear sólo una pequeña porción de tejido a la vez con exposición limitada a la radiación (véase fig. A). Para formar una imagen, el tubo de rayos X y los detectores rotan alrededor de la cabeza para recoger información de radiodensidad de todas las orientaciones que rodean un corte estrecho. Las técnicas de procesamiento computarizado calculan luego la radiodensidad de cada punto dentro del plano de corte, produciendo una imagen topográfica (tomo significa "corte" o "trozo"). Si el paciente es movilizado lentamente a través del tomógrafo mientras el tubo de rayos X rota de esta forma, se puede crear una matriz de radiodensidad tridimensional, que permite computarizar las imágenes para cualquier plano a través del encéfalo. Las TC permiten distinguir con facilidad la sustancia blanca de la sustancia gris, diferenciar muy bien los ventrículos y mostrar muchas otras estructuras encefálicas con una resolución espacial de varios milímetros.

Las imágenes encefálicas dieron otro gran paso hacia adelante en la década de 1980 con el desarrollo de la **resonancia magnética (RM)**. La RM se basa en que los núcleos de algunos átomos actúan como imanes que giran y que, si se los coloca en un campo magnético fuerte, cubrirán el campo y girarán a una frecuencia que depende de la fuerza del campo. Si ellos reciben entonces un pulso breve de radiofrecuencia ajustado a su frecuencia de giro se alejan de su alineación con el campo y luego emiten energía en forma oscilatoria a medida que se realinean gradualmente con el campo. La fuerza de la señal emitida depende de la cantidad de núcleos que participan en este proceso. Para obtener información espacial en la RM, el campo magnético se distorsiona ligeramente imponiendo gradientes magnéticos a lo largo de tres ejes espaciales diferentes de modo que solo los núcleos en ciertas localizaciones están ajustados a la frecuencia del detector en cualquier momento dado. Casi todos los resonadores utilizan detectores ajustados a las radiofrecuencias de los núcleos de hidrógeno giratorios en moléculas de agua, y crean así imágenes basadas en la distribución del agua en diferentes tejidos. Una manipulación cuidadosa de los gradientes de campo magnético y los pulsos de radiofrecuencia hace posible construir imágenes extraordinariamente detalladas del encéfalo en cualquier localización y orientación, con una resolución submilimétrica.

El campo magnético fuerte y los pulsos de radiofrecuencia utilizados en la RM son inocuos, lo que convierte a esta técnica en completamente no invasora (aunque los objetos metálicos que se encuentran dentro del resonador o cerca de él constituyen una preocupación para la seguridad) (véase fig. B). La RM también es en extremo versátil porque, al modificar los parámetros del resonador, se pueden generar imágenes basadas en una amplia variedad de diferentes mecanismos de contraste. Por ejemplo, las imágenes convencionales de RM aprovechan que el hidrógeno en distintos tipos de tejido (p. ej., sustancia



A. En la tomografía computarizada, la fuente de rayos X y los detectores se mueven alrededor de la cabeza del paciente. El recuadro muestra un corte horizontal de TC del encéfalo de un adulto normal.

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

Técnicas de imágenes encefálicas

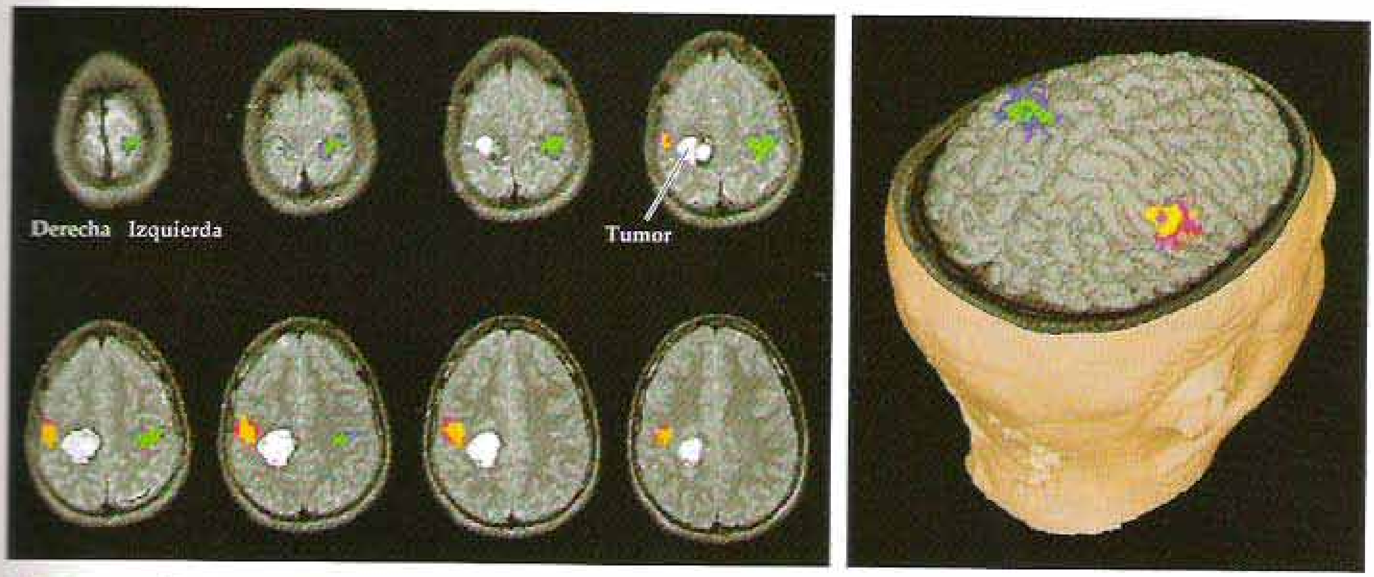
gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo) tiene velocidades de realineación ligeramente diferentes, lo que indica que el contraste de los tejidos blandos puede manipularse simplemente ajustando el momento en que se mide la señal de hidrógeno que se realinea. También se pueden utilizar diferentes regulaciones de los parámetros para generar imágenes en las cuales las sustancias gris y blanca son invisibles, pero en las que sobresale la vasculatura encefálica con gran detalle. La seguridad y la versatilidad convirtieron la RM en la técnica de elección para obtener imágenes de la estructura encefálica en la mayoría de las aplicaciones.

B. En la RM la cabeza se coloca en el centro de un gran imán. Una antena espiral de radiofrecuencia se coloca alrededor de la cabeza para excitar y registrar la señal de resonancia magnética. En la RMf, los estímulos pueden presentarse utilizando gafas de video de realidad virtual y audífonos estereofónicos mientras el paciente está en el interior del resonador.

También se hizo posible la obtención de imágenes de variaciones funcionales en el encéfalo viviente con el desarrollo reciente de técnicas para detectar cambios pequeños localizados en el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral. Para conservar energía, el encéfalo regula su flujo sanguíneo de modo que las neuronas activas con demandas metabólicas relativamente altas reciben más sangre que neuronas relativamente inactivas. La detección y el trazado de estos cambios locales en el flujo sanguíneo cerebral forma la base para tres técnicas de imágenes encefálicas funcionales muy utilizadas: la **tomografía por emisión de positrones (PET)**, la **tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)** y **la resonancia magnética funcional (RMf)**.

En la PET se incorporan isótopos emisores de positrones inestables en diferentes reactivos (incluidos agua, moléculas precursoras de neurotransmisores específicos o glucosa) y se los inyecta en el torrente sanguíneo. El oxígeno y la glucosa marcados se acumulan con rapidez en las áreas con mayor actividad metabólica y las sondas de transmisores marcados se captan selectivamente en regiones apropiadas. A medida que el isótopo inestable se desintegra, conduce a la emisión de dos positrones que se mueven en direcciones opuestas. Los detectores de rayos gamma colocados alrededor de la cabeza registran un "golpe" sólo cuando dos detectores separados por 180° reaccionan en forma simultánea. Se pueden generar entonces imágenes de la densidad del isótopo en los tejidos (en forma muy similar a la manera en que se calculan las imágenes por TC) que muestran la localización de las regiones activas con una resolución espacial de unos 4 mm. Según la sonda inyectada, las imágenes de PET pueden utilizarse para visualizar cambios dependientes de la actividad en flujo sanguíneo, metabolismo tisular o actividad bioquímica. Las imágenes de SPECT son similares a las de PET, ya que comprenden la inyección o la inhalación de un compuesto radiomarcado (p. ej., 133Xe o yodoanfetamina marcada con 123I), que producen protones detectados por una cámara gamma que se mueve rápidamente alrededor de la cabeza.

En la actualidad la RM funcional, variante de la RM, ofrece el mejor enfoque para visualizar la función encefálica basada en el metabolismo local. La RMf se basa en que la hemoglobina en la sangre distorsiona ligeramente las propiedades de resonancia magnética de los núcleos de hidrógeno en su vecindad y el grado de distorsión magnética cambia en función de que la hemoglobina tenga oxígeno ligado a ella. Cuando un área encefálica es activada por una tarea especial comienza a utilizar más oxígeno y en pocos segundos la microvasculatura encefálica respon-



C. Imágenes por RM de un paciente adulto con un tumor encefálico, con actividad de RMf durante una tarea de movimiento de las manos superpuesta (la actividad de la mano izquierda se muestra en amarillo; la actividad de la mano derecha, en verde). A la derecha hay una vista reconstruida tridimensional de superficie de los mismos datos.

de aumentando el flujo de sangre rica en oxígeno en el área activa. Estos cambios en la concentración de oxígeno y el flujo sanguíneo conducen a alteraciones localizadas dependientes del nivel de la oxigenación sanguínea en la señal de resonancia magnética. Estas fluctuaciones se detectan por medio de técnicas estadísticas de procesamiento de imágenes para producir mapas de función encefálica dependientes de la tarea (véase fig. C). Como la RMf utiliza las señales intrínsecas al encéfalo sin radiactividad alguna, se pueden realizar observaciones repetidas en el mismo individuo: una ventaja importante sobre los métodos por imágenes como PET. La resolución espacial (2 a 3 mm) y la resolución temporal (algunos segundos) de la RMf también son superiores a otras técnicas de imágenes funcionales. La RM surgió así como la tecnología de elección para sondear la estructura y la función del encéfalo humano.

Bibliografía

Huettel, S. A., A. W. Song y G. McCarthy (2004) *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Oldendorf, W y W. Oldendorf hijo (1988) *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. Boston: Kluwer Academic Publishers.

Raichle, M. E. (1994) Images of the mind: Studies with modern imaging techniques. Ann. Rev. Psychol; 45: 333-356.

Schild, H. (1990) *MRI Made Easy (...Well, Almost)*. Berlin: H. Heineman.

Resumen

El encéfalo puede estudiarse mediante métodos que varían desde la genética y la biología molecular hasta pruebas conductuales en sujetos normales. Además de un conjunto cada vez mayor de conocimientos acerca de la organización anatómica del sistema nervioso, muchos de los éxitos más brillantes de la neurociencia moderna provinieron del conocimiento de las células nerviosas como la unidad estructural y funcional del sistema nervioso. Algunos estudios de la arquitectura celular y los componentes moleculares distintos de las neuronas y la glía pusieron en evidencia gran parte de sus funciones individuales, y proporcionaron una base para saber de qué modo se organizan las células nerviosas en circuitos y éstos en sistemas que procesan tipos específicos de información pertinente a percepción y acción. Los objetivos que quedan son comprender de qué modo los fenómenos genéticos moleculares básicos están ligados a las funciones celulares, de los circuitos y los sistemas; saber cómo fallan estos procesos en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y comenzar a comprender las funciones especialmente complejas del encéfalo que nos convierten en seres humanos.

Lecturas adicionales

Brodal, P. (1992) *The Central Nervous System: Structure and Function*. New York: Oxford University Press.

Carpenter, M. B. y J. Sutin (1983) *Human Neuroanatomy*, 8ª ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

England, M. A. y J. Wakely (1991) *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Yearbook.

Gilson, G. y S. Muse (2001) *A Primer of Genome Science*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Haines, D. E. (1995) *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*, 2ª ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

Martin, J. H. (1996) *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2ª ed. Stamford, CT: Appleton and Lange.

Nature vol. 409, No. 6822 (2001) Issue of February 16. Special issue on the human genome.

Netter, F. H. (1983) The CIBA *Collection of Medical Illustrations* Vols. I and II. A. Brass and R. V. Dingle (eds.). Summit, NJ: CIBA Pharmaceutical Co.

Peters, A., S. L. Palay y H. de F. Webster (1991) *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3ª ed. New York: Oxford University Press.

Posner, M. I. y M. E. Raichle (1997) *Images of Mind*, 2ª ed. New York: W. H. Freeman & Co.

Ramon y Cajal, S. (1984) *The Neuron and the Glial Cell*. (Transl. by J. de la Torre and W. C. Gibson.) Springfield, IL: Charles C. Thomas.

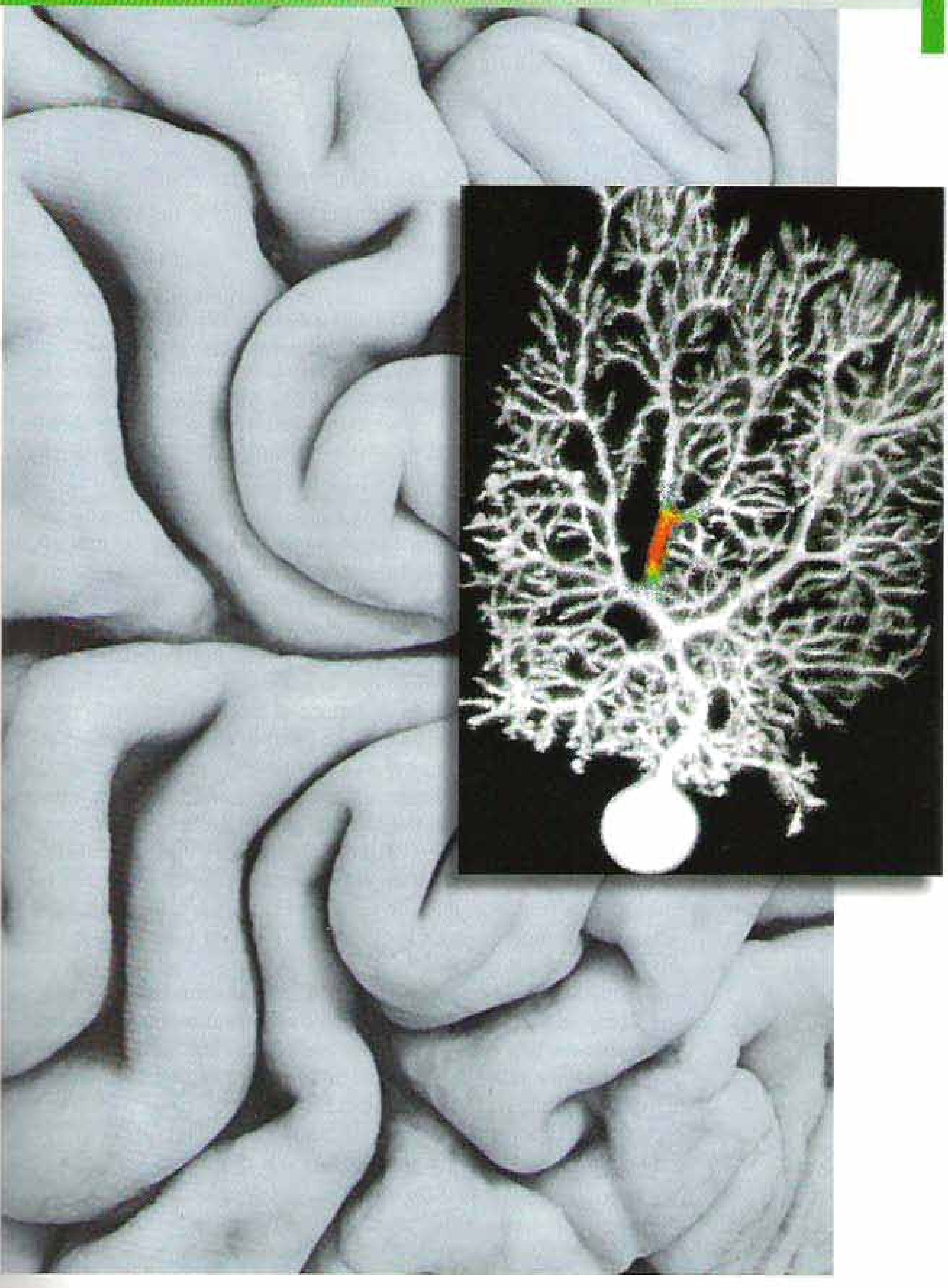
Ramon y Cajal, S. (1990) *New Ideas on the Structure of the Nervous System in Man and Vertebrates*. (Transl. by N. Swanson and L. W. Swanson.) Cambridge, MA: MIT Press.

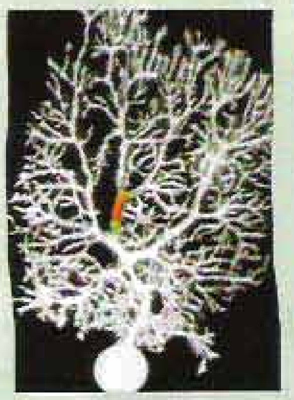
Science vol. 291, No. 5507 (2001) Issue of February 16. Special issue on the human genome.

Shepherd, G. M. (1991) *Foundations of the Neuron Doctrine*. History of Neuroscience Series No. 6. Oxford: Oxford University Press.

Waxman, S. G. y J. Degroot (1995) *Correlative Neuroanatomy*, 22ª ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange.

Señalización neural





Señalización de calcio en una neurona de Purkinje del cerebelo. Se utiliza un electrodo para llenar la neurona con un colorante fluorescente indicador de calcio. Este colorante puso en evidencia la liberación de iones calcio intracelulares (color) producidos por las acciones del segundo mensajero IP_3. (Cortesía de Elizabeth A. Finch y George J. Augustine.)

UNIDAD I

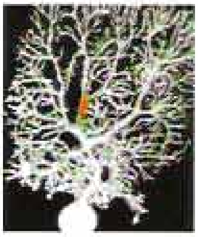
SEÑALIZACIÓN NEURAL

2 *Señales eléctricas de las células nerviosas*
3 *Permeabilidad de la membrana dependiente del voltaje*
4 *Canales y transportadores*
5 *Transmisión sináptica*
6 *Neurotransmisores, receptores y sus efectos*
7 *Señalización molecular en el interior de las neuronas*

El objetivo del encéfalo tiene la extraordinaria capacidad de adquirir, coordinar y diseminar la información acerca del cuerpo y su ambiente. Esta información debe procesarse en algunos milisegundos aunque también puede almacenarse como recuerdos que perduran durante años. En el interior de los sistemas nerviosos central y periférico las neuronas realizan estas funciones generando señales eléctricas y químicas sofisticadas. En esta unidad se describen estas señales y el modo en que se producen. Se explica cómo un tipo de señal eléctrica, el potencial de acción, permite que la información viaje a lo largo de una célula nerviosa. También se expone el modo en que otros tipos de señales –eléctricas y químicas– se generan en las conexiones sinápticas entre las células nerviosas. Las sinapsis permiten la transferencia de información mediante la interconexión de numerosas neuronas para formar el circuito del que depende el procesamiento neural. Por último, se describen los episodios intrincados de señalamiento bioquímico que tienen lugar en el interior de las neuronas. Analizar estas formas fundamentales de señalamiento neuronal aporta las bases para la comprensión de las funciones de nivel superior consideradas en el resto del libro.

Los mecanismos celulares y moleculares que brindan a las neuronas su capacidad única de señalamiento también constituyen puntos diana para los procesos patológicos que pueden afectar las funciones del sistema nervioso. Por lo tanto, es fundamental un conocimiento activo de la biología celular y molecular de las neuronas para comprender distintas patologías encefálicas y desarrollar enfoques nuevos para el diagnóstico y el tratamiento de estos problemas tan frecuentes.

Capítulo 2



Señales eléctricas de las células nerviosas

Aspectos generales

Las células nerviosas producen señales eléctricas que transmiten información. Si bien las neuronas no son por sí solas buenas conductoras de la electricidad, desarrollaron mecanismos elaborados para generar señales basadas en el flujo de iones a través de sus membranas plasmáticas. En general, las neuronas originan un potencial negativo, denominado potencial de membrana de reposo, que puede medirse registrando el voltaje entre el interior y el exterior de las células nerviosas. El potencial de acción produce una abolición transitoria del potencial de reposo negativo y torna el potencial transmembrana positivo. Los potenciales de acción se propagan a lo largo de los axones y constituyen la señal fundamental que transmite información de un lugar a otro en el sistema nervioso. Se producen otros tipos de señales eléctricas por la activación de contactos sinápticos entre las neuronas o por las acciones de formas externas de energía sobre las neuronas sensitivas. Todas estas señales eléctricas surgen por el flujo de iones producidos por las membranas de las células nerviosas que son selectivamente permeables a diferentes iones y por la distribución no uniforme de estos iones a través de la membrana.

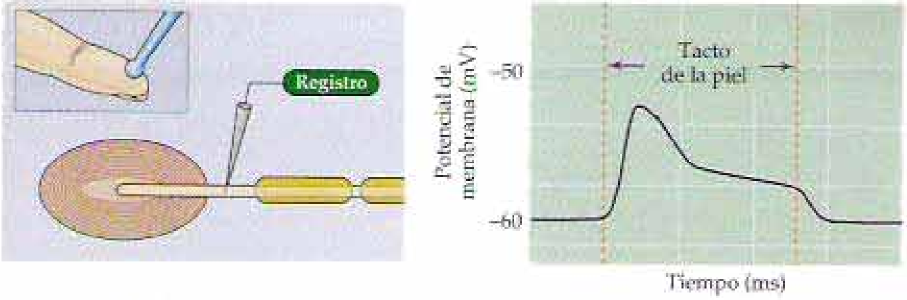
Potenciales eléctricos a través de la membrana de las células nerviosas

Las neuronas emplean diferentes tipos de señal eléctrica para codificar y transferir información. La mejor forma de observar estas señales es utilizar un microelectrodo intracelular para medir el potencial eléctrico a través de la membrana plasmática neuronal. Un microelectrodo típico es un trozo de tubo de vidrio muy fino (con un orificio de un diámetro inferior a 1 μm) y lleno con un buen conductor eléctrico, como una solución concentrada de sal. Este centro conductor puede conectarse entonces a un voltímetro, como un osciloscopio, para registrar el voltaje transmembrana de la célula nerviosa.

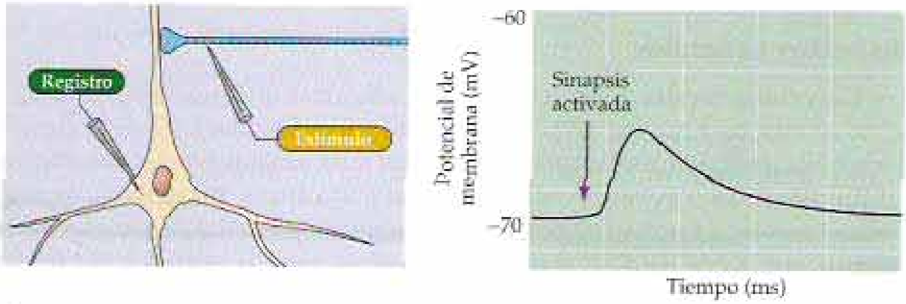
El primer tipo de fenómeno eléctrico puede observarse tan pronto como se inserta un microelectrodo a través de la membrana de la neurona. Al ingresar en la célula, el microelectrodo informa un potencial negativo, que indica que las neuronas tienen un medio para generar un voltaje constante, a través de sus membranas cuando están en reposo. Este voltaje, llamado **potencial de membrana de reposo**, depende del tipo de neurona que se examine, pero siempre es una fracción de un voltio (en los casos típicos, –40 a –90 mV).

Las señales eléctricas producidas por las neuronas se originan a partir de las respuestas a los estímulos, que entonces cambian el potencial de membrana de reposo. Los **potenciales del receptor** se deben a la activación de neuronas sensitivas por estímulos externos, como luz, sonido o calor. Por ejem-

(A) Potencial de receptor


Registro
Potencial de membrana (mV)
-50
-60
Tacto de la piel
Tiempo (ms)

(B) Potencial sináptico


Registro
Estímulo
Potencial de membrana (mV)
-60
-70
Sinapsis activada
Tiempo (ms)

(C) Potencial de acción

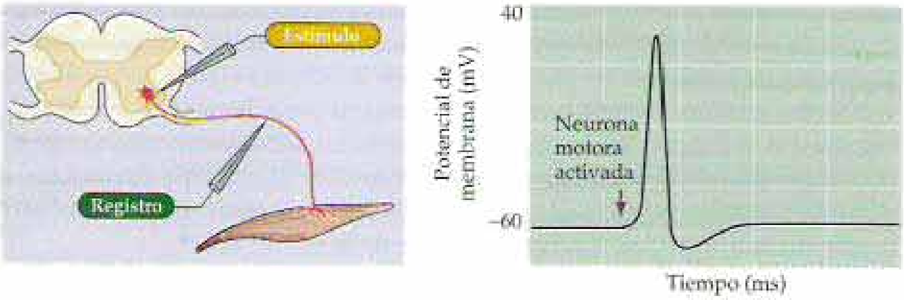

Estímulo
Registro
40
Potencial de membrana (mV)
-60
Neurona motora activada
Tiempo (ms)

Fig. 2-1. Tipos de señales eléctricas neuronales. En todos los casos se utilizan microelectrodos para medir los cambios en el potencial de membrana de reposo durante las señales indicadas. **A.** Un estímulo táctil breve produce un potencial de receptor en un corpúsculo de Pacini en la piel. **B.** La activación de un contacto sináptico en una neurona piramidal del hipocampo produce un potencial sináptico. **C.** La estimulación de un reflejo espinal produce un potencial de acción en una neurona motora espinal.

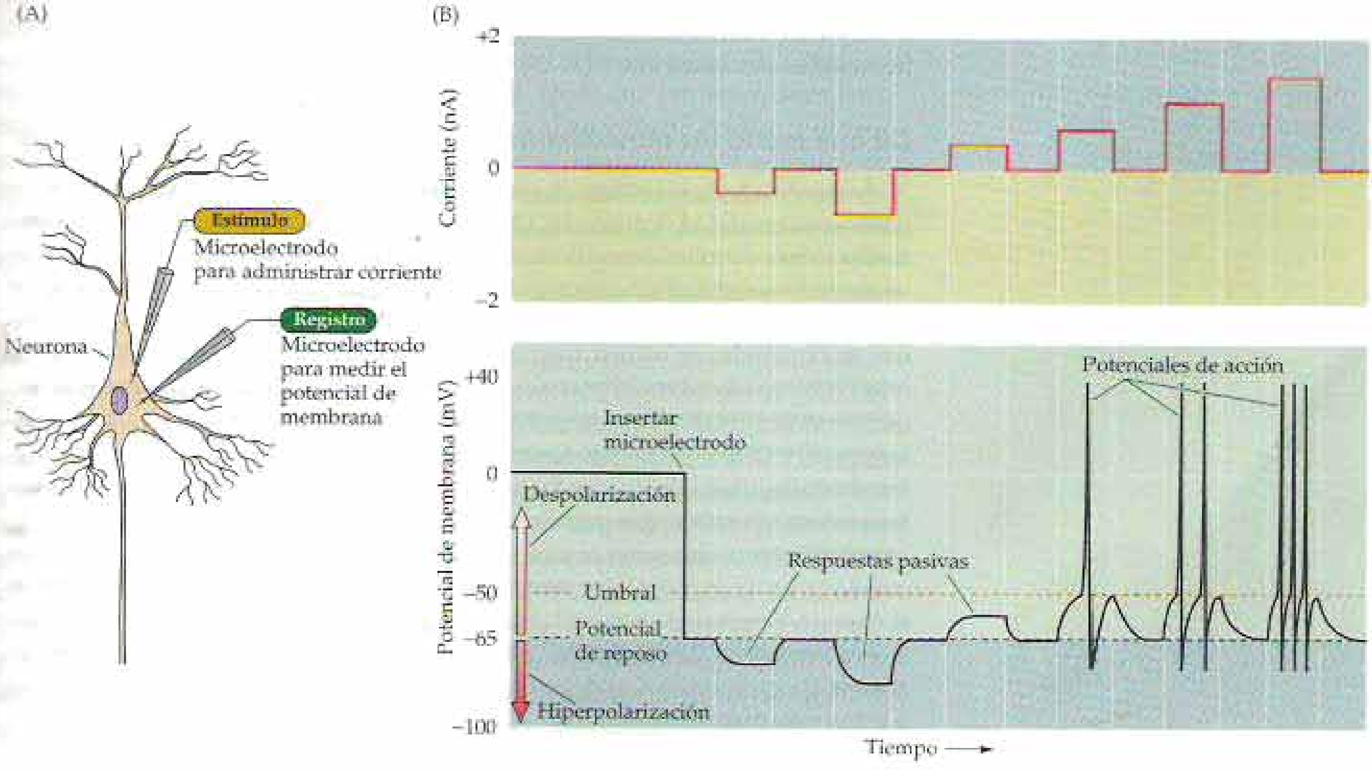
plo, el tacto de la piel activa los corpúsculos de Pacini, neuronas receptoras que detectan alteraciones mecánicas de la piel. Estas alteraciones responden al tacto con un potencial del receptor que cambia el potencial de reposo por una fracción de segundo (fig. 2-1A). Estas alteraciones transitorias en el potencial son el primer paso para generar la sensación de vibraciones (o "cosquillas") de la piel en el sistema somatosensitivo (cap. 8). Se observan tipos similares de potenciales del receptor en todas las otras neuronas sensitivas durante la transdución de señales sensitivas (unidad II).

Otro tipo de señal eléctrica se asocia con la comunicación entre las neuronas en los contactos sinápticos. La activación de estas sinapsis genera **potenciales sinápticos**, que permiten transmitir la información de una neurona a otra. En la figura 2-1B se muestra un ejemplo de esta señal. En este caso, la activación de una terminación sináptica que inerva una neurona piramidal del hipocampo produce un cambio muy breve en el potencial de membrana de reposo en la neurona piramidal. Los potenciales sinápticos sirven como medio para intercambiar información en circuitos neurales complejos de los sistemas nerviosos central y periférico (cap. 5).

El uso de señales eléctricas –como al enviar electricidad sobre alambres para proporcionar potencia o información– presenta una serie de problemas en la ingeniería eléctrica. Un problema fundamental para las neuronas es que sus axones, que pueden ser muy largos (recuerde que una neurona motora espinal puede extenderse por un metro o más), no son buenos conductores eléctricos. Aunque tanto las neuronas como los alambres pueden conducir pasivamente electricidad, las propiedades eléctricas de las neuronas se comparan mal con un alambre común. Para compensar esta deficiencia, en las neuronas se desarrolló un "sistema de refuerzo" que les permite conducir señales eléctricas por grandes distancias a pesar de sus características eléctricas intrínsecamente malas. Las señales eléctricas producidas por este sistema de refuerzo se llaman **potenciales de acción** (también se denominan "espigas" o "impulsos"). En la figura 2-1C se muestra un ejemplo de un potencial de acción registrado en el axón de una neurona motora espinal.

Un modo de obtener un potencial de acción es pasar una corriente eléctrica a través de la membrana de la neurona. En circunstancias normales esta corriente sería generada por potenciales de receptor o potenciales postsinápticos. Sin embargo, en el laboratorio es fácil producir una corriente eléctrica apropiada al insertar un segundo microelectrodo en la misma neurona y conectar luego el electrodo a una batería (fig. 2-2A). Si la corriente así aplicada hace más negativo el potencial de membrana (**hiperpolarización**), no se observa nada espectacular. El potencial de membrana simplemente cambia en proporción a la magnitud de la corriente inyectada (parte central de fig. 2-2B). Estas respuestas de hiperpolarización no necesitan una propiedad singular de las neuronas y, por lo tanto, se denominan respuestas eléctricas pasivas. Se observa un fenómeno mucho más interesante si se aplica la corriente de polaridad opuesta, de modo que el potencial de membrana de la célula ner-

Fig. 2-2. Registro de las señales eléctricas pasivas y activas en una célula nerviosa. **A.** Se insertan dos microelectrodos en una neurona; uno de éstos mide el potencial de membrana mientras el otro transmite corriente a la neurona. **B.** La inserción del microelectrodo medidor de voltaje en la neurona pone en evidencia un potencial negativo, el potencial de membrana de reposo. La transmisión de corriente a través del microelectrodo para el pasaje de corriente altera el potencial de membrana neuronal. Los pulsos de corriente hiperpolarizantes sólo producen cambios pasivos en el potencial de membrana. Aunque las pequeñas corrientes despolarizantes también producen sólo respuestas pasivas, las despolarizaciones que hacen que el potencial de membrana llegue al umbral o lo exceda además evocan potenciales de acción. Los potenciales de acción son respuestas activas en el sentido de que se generan debido a cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal.


(A)
Estímulo
Microelectrodo para administrar corriente
Registro
Microelectrodo para medir el potencial de membrana
Neurona
(B)
+2
0
−2
Corriente (nA)
+40
0
−50
−65
−100
Potencial de membrana (mV)
Insertar microelectrodo
Despolarización
Umbral
Potencial de reposo
Hiperpolarización
Respuestas pasivas
Potenciales de acción
Tiempo

viosa se torna más positivo que el de reposo (**despolarización**). En este caso, en cierto nivel del potencial de membrana, llamado **potencial umbral**, se desarrolla un potencial de acción (véase el lado derecho de la fig. 2-2B).

El potencial de acción, que es una respuesta activa generada por la neurona, es un cambio breve (de alrededor de 1 ms) de negativo a positivo en el potencial transmembrana. Es importante destacar que la amplitud del potencial de acción es independiente de la magnitud de la corriente utilizada para evocarlo; o sea, las corrientes más grandes no producen potenciales de acción mayores. Por lo tanto, se afirma que los potenciales de acción de una neurona dada son *todo o nada*, pues se desarrollan por completo o no lo hacen. Si se aumenta lo suficiente la amplitud o la duración de la corriente de estímulo, se producen numerosos potenciales de acción, como puede observarse en las respuestas a tres intensidades diferentes de corriente que se muestran en la figura 2-2B (lado derecho). En consecuencia, la intensidad de un estímulo está codificada en la frecuencia de potenciales de acción y no en su amplitud. Esta organización difiere espectacularmente de los potenciales de receptor, cuyas amplitudes están graduadas en proporción a la magnitud del estímulo sensitivo o de los potenciales sinápticos, cuya amplitud varía según el número de sinapsis activadas y la cantidad previa de actividad sináptica.

Como las señales eléctricas son la base de la transferencia de información en el sistema nervioso, es esencial comprender el modo en que surgen estas señales. Cabe destacar que todas las señales eléctricas neuronales descritas antes se producen por mecanismos similares que se basan en el movimiento de iones a través de la membrana neuronal. En el resto de este capítulo se encara la pregunta de cómo las células nerviosas utilizan iones para generar potenciales eléctricos. En el capítulo 3 se explora más específicamente el medio por el cual se producen los potenciales de acción y el modo en que estas señales resuelven el problema de la conducción eléctrica a larga distancia en el interior de las células nerviosas. En el capítulo 4 se examinan las propiedades de las moléculas de la membrana responsables de producir señalamiento eléctrico. Por último, en los capítulos 5-7 se considera cómo se transmiten las señales eléctricas entre las células nerviosas en los contactos sinápticos.

De qué modo los movimientos iónicos producen señales eléctricas

Los potenciales eléctricos se generan a través de las membranas de las neuronas –y en realidad de todas las células– porque 1) hay *diferencias en las concentraciones* de iones específicos a través de las membranas de las células nerviosas y 2) las membranas son *selectivamente permeables* a algunos de estos iones. Estos dos hechos dependen, a su vez, de dos tipos diferentes de proteínas en la membrana celular (fig. 2-3). Los gradientes de concentración de los iones son establecidos por proteínas conocidas como **transportadores activos**, que, como su nombre lo sugiere, mueven de manera activa los iones hacia el interior o el exterior de las células en contra de sus gradientes de concentración. La permeabilidad selectiva de las membranas se debe en gran parte a los **canales iónicos**, proteínas que permiten que sólo ciertos tipos de iones atraviesen la membrana en la dirección de sus gradientes de concentración. Por lo tanto, los canales y los transportadores funcionan básicamente en contra unos de otros, y al hacerlo generan el potencial de membrana de reposo, los potenciales de acción y los potenciales sinápticos y de receptor que desencadenan potenciales de acción. En el capítulo 4 se describen la estructura y la función de estos canales y transportadores.

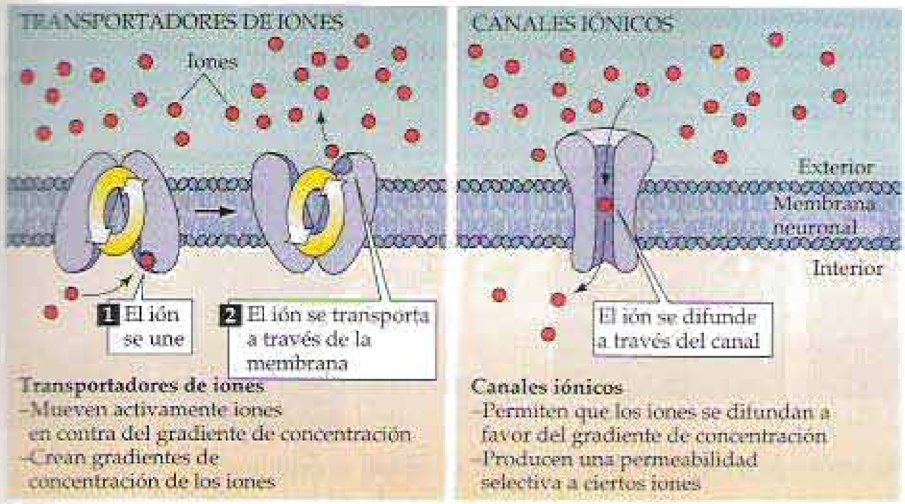

TRANSPORTADORES DE IONES
Iones
1 El ión se une
2 El ión se transporta a través de la membrana
Transportadores de iones
–Mueven activamente iones en contra del gradiente de concentración
–Crean gradientes de concentración de los iones
CANALES IÓNICOS
Exterior
Membrana neuronal
Interior
El ión se difunde a través del canal
Canales iónicos
–Permiten que los iones se difundan a favor del gradiente de concentración
–Producen una permeabilidad selectiva a ciertos iones

Fig. 2-3. Los transportadores iónicos y los canales iónicos son responsables de los movimientos de iones a través de las membranas neuronales. Los transportadores crean diferencias en las concentraciones de los iones al transportar en forma activa los iones en contra de sus gradientes químicos. Los canales aprovechan estos gradientes de concentración, y permiten el movimiento de iones seleccionados mediante la difusión, de manera que los gradientes químicos disminuyen.

Para apreciar el papel de los gradientes iónicos y la permeabilidad selectiva en la generación de un potencial de membrana, considérese un sistema simple en el que una membrana artificial separa dos compartimientos que contienen soluciones de iones. En este sistema es posible determinar la composición de las dos soluciones y, controlar así los gradientes iónicos a través de la membrana. Por ejemplo, tómese el caso de una membrana que es permeable solo a iones potasio (K^+). Si la concentración de K^+ a cada lado de esta membrana es igual, entonces no se medirá potencial eléctrico alguno a través de ella (fig. 2-4A). No obstante, si la concentración de K^+ no es igual a ambos lados, se generará un potencial eléctrico. Por ejemplo, si la concentración de K^+ a un lado de la membrana (compartimiento 1) es 10 veces mayor que la concentración de K^+ del otro lado (compartimiento 2), entonces el potencial eléctrico del compartimiento 1 será negativo con respecto al compartimiento 2 (fig. 2-4B). Esta diferencia del potencial eléctrico se genera porque los iones potasio fluyen a favor de su gradiente de concentración y toman su carga eléctrica (una carga positiva por ión) con ellos a medida que avanzan. Dado que las membranas neuronales contienen bombas que acumulan K^+ en el citoplasma celular, y puesto que los canales permeables al potasio en la membrana plasmática permiten un flujo de K^+ transmembrana, hay una situación análoga en las células nerviosas vivientes. Por lo tanto, un eflujo de reposo continuo de K^+ es responsable del potencial de membrana de reposo.

En la situación imaginaria que se acaba de describir el equilibrio se alcanzará con rapidez. A medida que el K^+ se mueva del compartimiento 1 al 2 (las condiciones iniciales en fig. 2-4B), se generará un potencial que tiende a impedir el mayor flujo de K^+. Este impedimento es resultado de que el gradiente del potencial a través de la membrana tiende a rechazar los iones potasio positivos a medida que intentan atravesar la membrana. O sea que, a medida que el compartimiento 2 se torna más positivo con respecto al 1, esta positividad torna al compartimiento 2 menos atrayente al K^+ con carga positiva. El movimiento (o flujo) neto de K^+ se detendrá en el punto (en equilibrio a la derecha de fig. 2-4B) en que el cambio de potencial a través de la membrana (la positividad relativa del compartimiento 2) supere exactamente el gradiente de concentración (un exceso de diez veces de K^+ en el compartimiento 1). En este **equilibrio electroquímico**, hay un balance exacto entre dos fuerzas opuestas: 1) el gradiente de concentración que provoca el movimiento de K^+

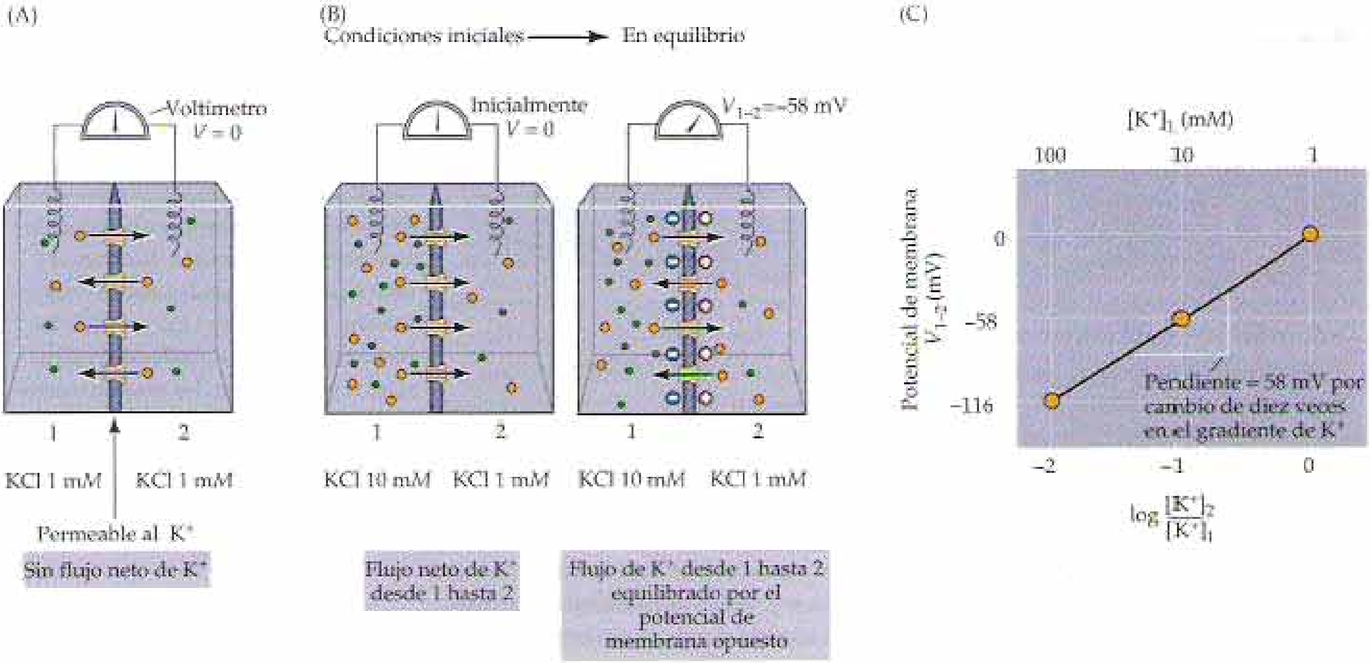

(A)
Voltímetro
V = 0
1
2
KCl 1 mM
KCl 1 mM
Permeable al K⁺
Sin flujo neto de K⁺
(B)
Condiciones iniciales → En equilibrio
Inicialmente
V = 0
V1-2 = –58 mV
1
2
KCl 10 mM
KCl 1 mM
KCl 10 mM
KCl 1 mM
Flujo neto de K⁺ desde 1 hasta 2
Flujo de K⁺ desde 1 hasta 2 equilibrado por el potencial de membrana opuesto
(C)
[K⁺]1 (mM)
100
10
1
Potencial de membrana V1-2 (mV)
0
–58
–116
Pendiente = 58 mV por cambio de diez veces en el gradiente de K⁺
–2
–1
0
log [K⁺]2/[K⁺]1

Fig. 2-4. Equilibrio electroquímico. **A.** Una membrana permeable solo al K^+ (esferas amarillas) separa los compartimientos 1 y 2, que contienen las concentraciones indicadas de KCl. **B.** El incremento de la concentración de KCl en el compartimiento 1 hasta 10 m*M* produce primero un movimiento pequeño de K^+ hacia el compartimiento 2 (condiciones iniciales) hasta que la fuerza electromotriz que actúa sobre el K^+ equilibra el gradiente de concentración, y el movimiento neto de K^+ se vuelve cero (en equilibrio). **C.** Relación entre el gradiente de concentración transmembrana ($[K^+]_2/[K^+]_1$) y el potencial de membrana. Según lo predice la ecuación de Nernst, esta relación es lineal cuando se grafica en coordenadas semilogarítmicas, con una pendiente de 58 mV por diferencia de diez veces en el gradiente de concentración.

desde el compartimiento 1 hasta el 2, tomando consigo la carga positiva, y 2) un gradiente eléctrico opuesto que tiende a detener cada vez más el movimiento de K^+ a través de la membrana (fig. 2-4B). La cantidad de iones que deben fluir para generar este potencial eléctrico es muy pequeña (alrededor de 10^{-12} moles de K^+ por cm^2 de membrana o 10^{12} iones de K^+). Esto último es doblemente importante. Primero, indica que las concentraciones de iones permeables a cada lado de la membrana siguen siendo esencialmente constantes, aun después de que el flujo de iones generó el potencial. Segundo, los pequeños flujos de iones necesarios para establecer el potencial de membrana no interrumpen la electroneutralidad química porque cada ión tiene otro contrario de carga opuesta (iones cloruro en el ejemplo de fig. 2-4) para mantener la neutralidad de las soluciones a cada lado de la membrana. La concentración de K^+ sigue siendo igual a la de Cl^- en las soluciones de los compartimientos 1 y 2, de modo que la separación de la carga que crea la diferencia de potencial está limitada a la vecindad inmediata de la membrana.

Las fuerzas que crean los potenciales de membrana

El potencial eléctrico generado a través de la membrana en equilibrio electroquímico, el **potencial de equilibrio**, se puede predecir mediante una fórmula sencilla denominada **ecuación de Nernst**. En general, esta relación se expresa como:

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_2}{[X]_1}$$

donde E_x es el potencial de equilibrio para cualquier ión *X*, *R* es la constante de los gases, T es la temperatura absoluta (en unidades Kelvin), *z* es la valencia (carga eléctrica) del ión permeable y *F* es la constante Faraday (la cantidad de carga eléctrica contenida en un mol de un ión univalente). Los corchetes indican las concentraciones del ión *X* a cada lado de la membrana y el símbolo ln indica el logaritmo natural del gradiente de concentración. Como es más fácil realizar cálculos utilizando logaritmos en base 10 a temperatura ambiente, esta relación se suele simplificar a:

$$E_x = \frac{58}{z} \log \frac{[X]_2}{[X]_1}$$

donde log indica el logaritmo en base 10 del cociente de las concentraciones. Por lo tanto, para el ejemplo de la figura 2-4B, el potencial a través de la membrana en equilibrio electroquímico es:

$$E_k = \frac{58}{z} \log \frac{[K]_2}{[K]_1} = 58 \log \frac{1}{10} = 58 \text{ mV}$$

El potencial de equilibrio se define de manera convencional en términos de la diferencia de potencial entre el compartimiento de referencia, el lado 2 de la figura 2-4, y el otro lado. Esta relación se aplica igualmente bien para los sistemas biológicos. En este caso el exterior de la célula es el punto de referencia convencional (definido como potencial cero). Por lo tanto, cuando la concentración de K^+ es mayor en el interior que en el exterior, se mide un potencial interior negativo a través de la membrana neuronal permeable al K^+.

Para un sistema hipotético simple que sólo tiene una especie de ión permeable, la ecuación de Nernst permite predecir con exactitud el potencial eléctrico a través de la membrana en equilibrio. Por ejemplo, si la concentración de K^+ del lado 1 se aumenta hasta 100 m*M*, el potencial de membrana será −116 mV. De modo más general, si se grafica el potencial de membrana contra el logaritmo del gradiente de concentración de K^+ ($[K]_2/[K]_1$), la ecuación de Nernst predice que esta relación será lineal con una pendiente de 58 mV (en realidad 58/z) por cambio de 10 veces en el gradiente de K^+ (fig. 2-4C).

Para reforzar y ampliar el concepto de equilibrio electroquímico, considérense algunos experimentos adicionales sobre la influencia de las especies iónicas y la permeabilidad iónica que se podría realizar en el sistema de modelo simple de la figura 2-4. ¿Qué sucedería con el potencial eléctrico a través de la membrana (el potencial del lado 1 con respecto al lado 2) si el potasio del lado 2 se reemplazara por 10 m*M* de sodio (Na^+) y el K^+ del compartimiento 1 se reemplazara por 1 m*M* de Na^+? No se generaría potencial, dado que no podría fluir nada de Na^+ a través de la membrana (que se definió como sólo permeable al K^+). Sin embargo, si en estas condiciones iónicas (10 veces más Na^+ en el compartimiento 2) la membrana permeable al K^+ se reemplazara mágicamente por una membrana permeable solo al Na^+, se mediría un potencial de +58 mV en equilibrio. Si se presentaran 10 m*M* de calcio (Ca^{2+}) en el compartimiento 2 y 1 mM de Ca^{2+} en el compartimiento 1, y una membrana selectiva para el Ca^{2+} separara los dos lados, ¿qué sucedería con el potencial de membrana? Se desarrollaría un potencial de +29 mV, porque la valencia del calcio es +2. Por último, ¿cuál sería el potencial de membrana si se presentaran 10 m*M* de Cl^- en el compartimiento 1 y 1 mM de Cl^- en el 2, con ambos lados separados por una membrana permeable al Cl^-? Como la valencia de este anión es −1, el potencial sería de +58 mV.

El balance de las fuerzas químicas y eléctricas en equilibrio significa que el potencial eléctrico puede determinar los flujos iónicos a través de la membrana, al igual que el gradiente eléctrico puede determinar el potencial de membrana. Para examinar la influencia del potencial de membrana sobre el

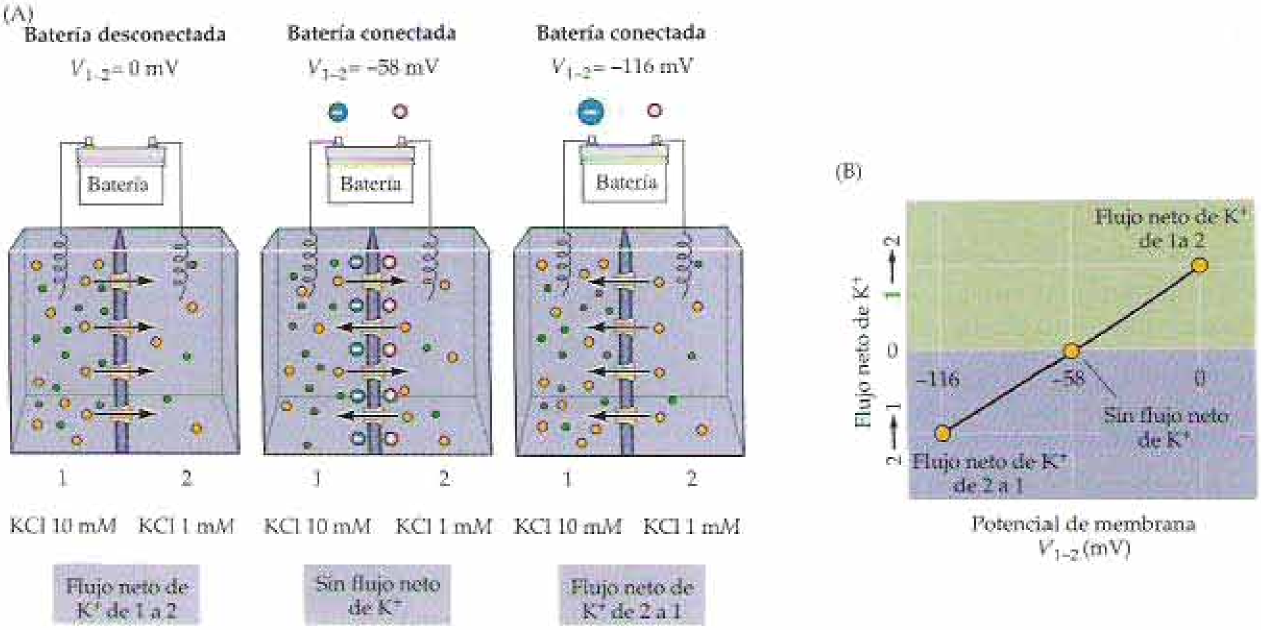

(A)
Batería desconectada
V_{1-2} = 0 mV
Batería conectada
V_{1-2} = −58 mV
Batería conectada
V_{1-2} = −116 mV
Batería
Batería
Batería
1
2
1
2
1
2
KCl 10 m*M*
KCl 1 m*M*
KCl 10 m*M*
KCl 1 m*M*
KCl 10 m*M*
KCl 1 m*M*
Flujo neto de K⁺ de 1 a 2
Sin flujo neto de K⁺
Flujo neto de K⁺ de 2 a 1
(B)
Flujo neto de K⁺ de 1 a 2
Flujo neto de K⁺
1 → 2
0
2 → 1
−116
−58
0
Sin flujo neto de K⁺
Flujo neto de K⁺ de 2 a 1
Potencial de membrana
V_{1-2} (mV)

Fig. 2-5. El potencial de membrana influye en los flujos de iones. **A.** La conexión de una batería a través de la membrana permeable al K^+ permite el control directo del potencial de membrana. Cuando la batería no funciona (*izquierda*), los iones K^+ (amarillo) fluyen simplemente según su gradiente de concentración. La regulación del potencial de membrana inicial (V_{1-2}) en el potencial de equilibrio para el K^+ (*centro*) no arroja un flujo neto de K^+, mientras que si el potencial de membrana se vuelve más negativo que el potencial de equilibrio del K^+ (*derecha*), el K^+ fluye en contra de su gradiente de concentración. **B.** Relación entre el potencial de membrana y la dirección del flujo de K^+.

flujo iónico, imagínese conectar una batería a través de ambos lados de la membrana para controlar el potencial eléctrico sin modificar la distribución de iones a ambos lados (fig. 2-5). Mientras la batería no funcione, las cosas estarán igual que en la figura 2-4 y el flujo de K^+ desde el compartimiento 1 hasta el 2 produciría un potencial de membrana negativo (fig. 2-5A, izquierda). Sin embargo, si se utiliza la batería 1 para volver el compartimiento 1 inicialmente más negativo con respecto al 2, habrá menor flujo de K^+, dado que el potencial negativo tiende a mantener el K^+ en el compartimiento 1. ¿Qué grado de negatividad debe tener el compartimiento 1 antes de que no haya flujo neto alguno de K^+? La respuesta es −58 mV, el voltaje necesario para contrarrestar la diferencia de diez veces en las concentraciones de K^+ a ambos lados de la membrana (fig. 2-5A, centro). Si el compartimiento 1 se torna inicialmente más negativo que −58 mV, entonces el K^+ realmente fluirá desde el compartimiento 2 hacia el 1, dado que los iones positivos serán atraídos por el potencial más negativo del compartimiento 1 (fig. 2-5A, derecha). En este ejemplo se demuestra que tanto la dirección como la magnitud del flujo de iones dependen del potencial de membrana. Por lo tanto, en ciertas circunstancias el potencial eléctrico puede superar un gradiente de concentración iónico.

La capacidad para alterar experimentalmente el flujo iónico al modificar el potencial impuesto sobre la membrana (fig. 2-5B) o el gradiente de concentración transmembrana para un ión (véase fig. 2-4C) proporciona herramientas convenientes para estudiar los flujos de iones a través de las membranas plasmáticas de las neuronas, como se observará en muchos de los experimentos descritos en los capítulos siguientes.

Equilibrio electroquímico en un medio ambiente con más de un ión permeable

Consideremos ahora una situación más compleja en la que Na^+ y K^+ están distribuidos en forma desigual a través de la membrana, como aparece en la figura 2-6A. ¿Qué sucedería si se presentara K^+ 10 m*M* y Na^+ 1 m*M* en el compartimiento 1 y K^+ 1 m*M* y Na^+ 10 m*M* en el compartimiento 2? Si la membrana fuera permeable solo a K^+, el potencial de membrana sería –58 mV; si la membrana fuera permeable solo a Na^+, el potencial de membrana sería +58 mV. No obstante, ¿cuál sería el potencial si la membrana fuera permeable tanto a K^+ como a Na^+? En este caso el potencial dependería de la permeabilidad relativa de la membrana a K^+ y Na^+. Si es más permeable al K^+, el potencial se aproxima a –58 mV y si es más permeable al Na^+, el potencial es más cercano a +58 mV. Dado que no hay un término de permeabilidad en la ecuación de Nernst, que sólo considera el caso simple de una sola especie de ion permeable, se necesita una ecuación más elaborada para tomar en cuenta ambos gradientes de concentración de los iones permeables y la permeabilidad relativa de la membrana a cada especie permeable.

Esta ecuación fue desarrollada por David Goldman en 1943. Para el caso más relevante de las neuronas, en las que Na^+, K^+ y Cl^- son los iones permeables primarios, la **ecuación de Goldman** se escribe:

$$V = 58 \log \frac{P_K[K]_2 + P_{Na}[Na]_2 + P_{Cl}[Cl]_1}{P_K[K]_1 + P_{Na}[Na]_1 + P_{Cl}[Cl]_2}$$

donde *V* es el voltaje a través de la membrana (de nuevo, el compartimiento 1 con respecto al 2 de referencia) y P indica la permeabilidad de la membrana a cada ión de interés. Por lo tanto, la ecuación de Goldman es una versión ampliada de la ecuación de Nernst, que toma en cuenta las permeabilidades relativas de cada uno de los iones involucrados. La relación entre las dos ecuaciones se torna obvia en la situación en la cual la membrana es permeable sólo a un ión, que puede ser K^+; en este caso, la expresión de Goldman cae hasta la ecuación de Nernst más sencilla. En este contexto es importante destacar que el factor de valencia (*z*) en la ecuación de Nernst se eliminó; a esto se debe que las concentraciones de los iones cloruro, Cl^-, se invirtieran con respecto a las concentraciones de los iones con carga positiva [recuerde que –log (A/B) = log (B/A)].

Si la membrana en la figura 2-6 A es permeable sólo a K^+ y Na^+, los términos que involucran al Cl^- desaparecen porque P_{Cl} es 0. En este caso la solución de la ecuación de Goldman arroja un potencial de –58 mV cuando solo el K^+ es permeable, de +58 mV cuando solo el Na^+ es permeable y algún valor intermedio si ambos iones son permeables. Por ejemplo, si K^+ y Na^+ fueran igualmente permeables, el potencial sería 0 mV.

Con respecto a la señalización neural, es en particular pertinente preguntarse qué sucedería si la membrana comenzara por ser permeable al K^+ y luego cambiara en forma transitoria para volverse más permeable al Na^+. En esta circunstancia el potencial de membrana comenzaría con un nivel negativo, se volvería positivo mientras la permeabilidad al Na^+ se mantuviera alta y luego caería hasta un nivel negativo a medida que la permeabilidad al Na^+ cayera otra vez. A medida que se produce, este último caso describe esencialmente lo que se observa en una neurona durante la generación de un potencial de acción. En el estado de reposo, P_K de la membrana plasmática neuronal es mucho más alto que P_{Na}; dado que, como resultado de la acción de los transportadores de iones, hay siempre más K^+ en el interior de la célula que en el exterior (cuadro 2-1), el potencial de reposo es negativo (fig. 2-6B). A medida que el potencial de membrana se despolariza (p. ej., por acción sináptica), P_{Na} aumenta. El incremento transitorio en la permeabilidad al Na^+ hace que el potencial de membra-

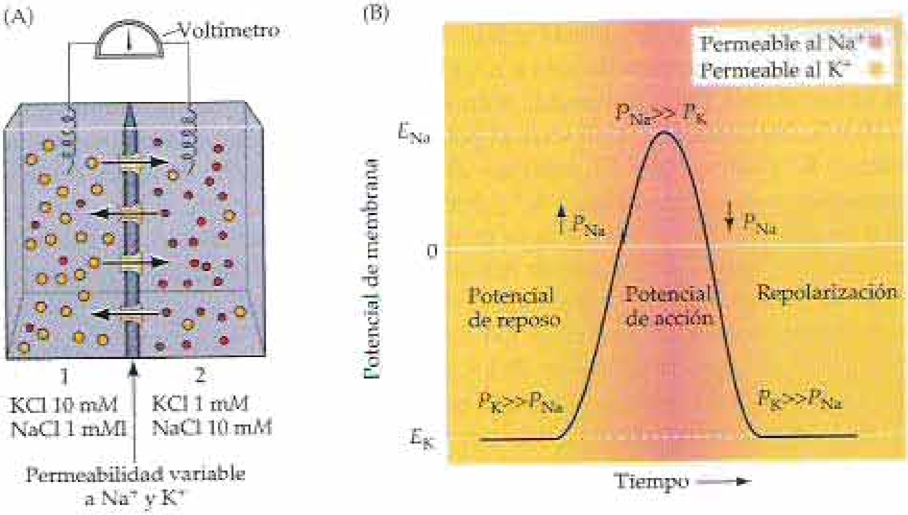


Fig. 2-6. Los potenciales de reposo y de acción implican permeabilidades a diferentes iones. **A.** Situación hipotética en la cual una membrana variablemente permeable a Na^+ (rojo) y K^+ (amarillo) separa dos compartimientos que contienen ambos iones. Para simplificar, en el diagrama no se muestran los iones Cl. **B.** Esquema de las permeabilidades iónicas de la membrana asociadas con los potenciales de reposo y acción. En reposo, las membranas neuronales son más permeables a K^+ (amarillo) que a Na^+ (rojo); en consecuencia, el potencial de membrana de reposo es negativo y se aproxima al potencial de equilibrio para K^+, E_K. Durante un potencial de acción la membrana se vuelve muy permeable al Na^+ (rojo); de este modo, el potencial de membrana se torna positivo y se acerca al potencial de equilibrio para el Na^+, E_{Na}. Sin embargo, la elevación en la permeabilidad al Na^+ es transitoria, de modo que la membrana se vuelve principalmente permeable al K^+ (amarillo), y hace que el potencial retorne a su valor de reposo negativo. Obsérvese que en el potencial de equilibrio para un ión dado, no hay flujo neto de ese ión a través de la membrana.

na se vuelva incluso más positivo (región roja de fig. 2-6B), porque el Na^+ ingresa (hay mucho más Na^+ en el exterior de una neurona que en el interior, de nuevo como resultado de las bombas iónicas). Debido a este circuito de retroalimentación positiva se desarrolla un potencial de acción. Este aumento de la permeabilidad al Na^+ durante el potencial de acción es transitorio. A medida que se restablece la permeabilidad al K^+, el potencial de membrana rápidamente retorna a su nivel de reposo.

Al conocer algunos principios electroquímicos, será mucho más fácil comprender el siguiente informe, más detallado, de cómo las neuronas generan los potenciales de reposo y acción.

CUADRO 2-1.
Concentraciones extracelulares e intracelulares de iones

	Concentración (mM)	
Ión	*Intracelular*	*Extracelular*
Neurona del calamar		
Potasio (K^+)	400	20
Sodio (Na^+)	50	440
Cloruro (Cl^-)	40-150	560
Calcio (Ca^{2+})	0,0001	10
Neurona de mamífero		
Potasio (K^+)	140	5
Sodio (Na^+)	5-15	145
Cloruro (Cl^-)	4-30	110
Calcio (Ca^{2+})	0,0001	1-2

Base iónica del potencial de membrana de reposo

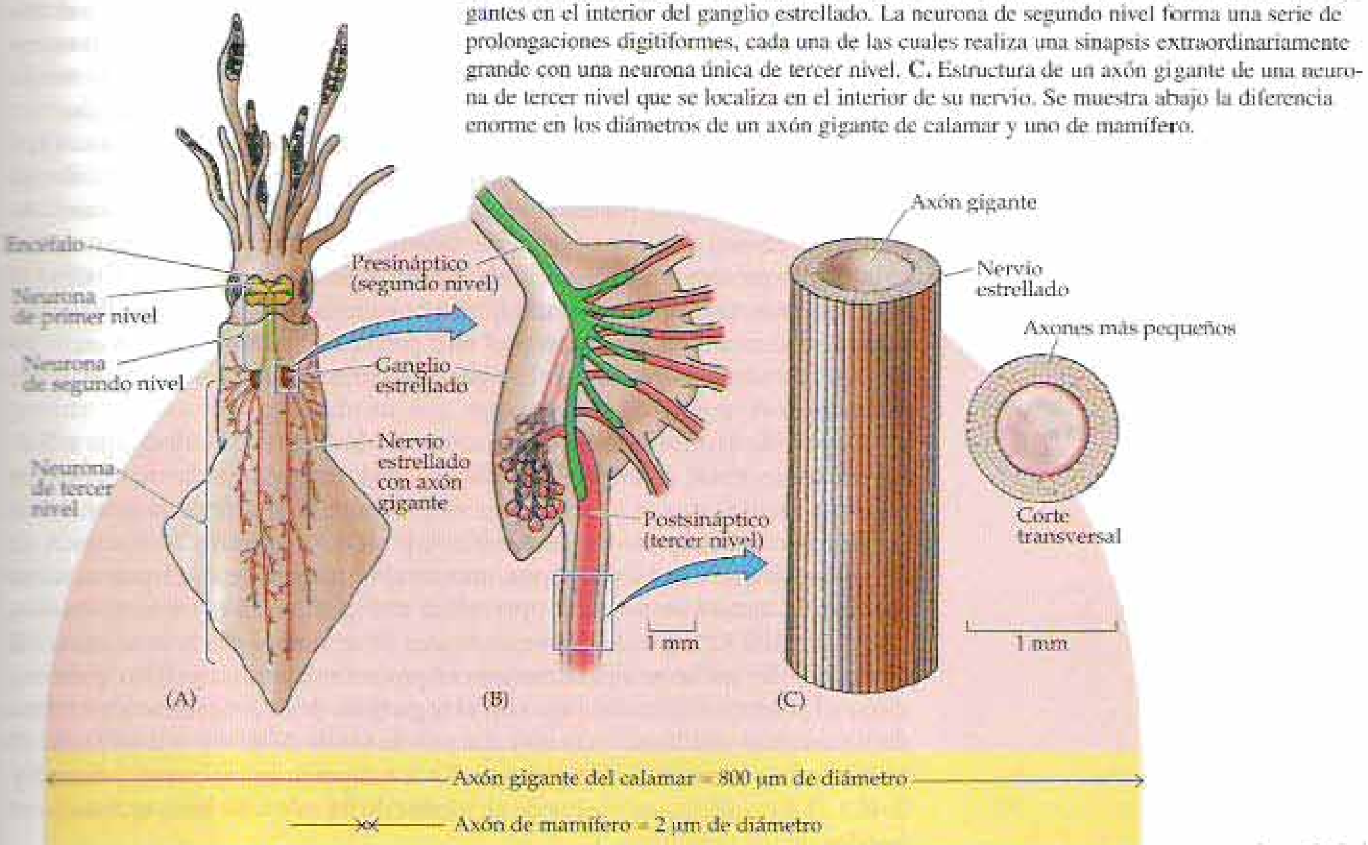
La acción de los transportadores iónicos crea gradientes transmembran sustanciales para la mayoría de los iones. En el cuadro 2-1 se resumen las concentraciones de los iones medidas en una célula nerviosa excepcionalment grande hallada en el sistema nervioso del calamar (recuadro A). Estas mediciones son la base para afirmar que hay mucho más K^+ en el interior de la cé

Recuadro A

Las notables neuronas gigantes del calamar

Muchos de los conceptos iniciales acerca de cómo los gradientes de concentración iónicos y los cambios en la permeabilidad de la membrana producen señales eléctricas provienen de experimentos realizados sobre las neuronas extraordinariamente grandes del calamar. Los axones de estas células nerviosas pueden tener hasta 1 mm de diámetro (100 a 1.000 veces más grandes que los axones de los mamíferos). Por lo tanto, los axones del calamar tienen el tamaño suficiente como para que se puedan efectuar experimentos que serían imposibles en la mayoría de las otras células nerviosas. Por ejemplo, no es difícil insertar electrodos simples de cable en el interior de estos axones gigantes y efectuar mediciones eléctricas confiables. La facilidad relativa de este enfoque arrojó los primeros registros intracelulares de potenciales de acción de las neuronas y, como se explicará en el próximo capítulo, las primeras mediciones experimentales de las corrientes iónicas que producen potenciales de acción. También es práctico extraer el citoplasma de los axones gigantes y medir su composición iónica (véase cuadro 2-1). Además, algunas neuronas gigantes forman contactos sinápticos con otras y producen sinapsis muy grandes que tuvieron una utilidad para comprender los mecanismos fundamentales de la transmisión sináptica (véase cap. 5).

Las neuronas gigantes evidentemente se desarrollaron en el calamar dado que aumentaban la supervivencia. Estas neuronas participan en un circuito neural simple que activa la contracción del músculo del manto, y produce un efecto de propulsión en chorro que permite al calamar alejarse de los predadores a una velocidad extraordinaria. Como se explica en el capítulo 3, el diámetro axónico más grande permite una conducción más rápida de los po-


Encéfalo
Neurona de primer nivel
Neurona de segundo nivel
Neurona de tercer nivel
Presináptico (segundo nivel)
Ganglio estrellado
Nervio estrellado con axón gigante
(A)
Postsináptico (tercer nivel)
1 mm
(B)
Axón gigante
Nervio estrellado
Axones más pequeños
Corte transversal
1 mm
(C)
Axón gigante del calamar = 800 µm de diámetro
Axón de mamífero = 2 µm de diámetro

A. Diagrama de un calamar, que muestra la localización de sus células nerviosas gigantes. Los diferentes colores indican los componentes neuronales del circuito de escape. Las neuronas de primer nivel y de segundo nivel se originan en el encéfalo, mientras que las de tercer nivel están en el ganglio estrellado e inervan las células musculares del manto. **B.** Sinapsis gigantes en el interior del ganglio estrellado. La neurona de segundo nivel forma una serie de prolongaciones digitiformes, cada una de las cuales realiza una sinapsis extraordinariamente grande con una neurona única de tercer nivel. **C.** Estructura de un axón gigante de una neurona de tercer nivel que se localiza en el interior de su nervio. Se muestra abajo la diferencia enorme en los diámetros de un axón gigante de calamar y uno de mamífero.

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

Las notables neuronas gigantes del calamar

tenciales de acción. Por lo tanto, se supone que el calamar tiene estas neuronas enormes para escapar de manera más exitosa de sus abundantes enemigos.

En la actualidad –casi 70 años después de que John Z. Young en el University College de Londres las descubriera– las células nerviosas gigantes del calamar aún son sistemas experimentales útiles para estudiar las funciones neuronales básicas.

Bibliografía

LLINÁS, R. (1999) *The Squid Synapse: A model for Chemical Transmisión.* Oxford: Oxford University Press.

YOUNG, J. Z. (1939) Fused neurons and synaptic contacts in the giant nerve fibres of cephalopods. Phil. Trans. R. Soc. Lond. 229(B):465-503.

lula que en el exterior, y mucho más Na^+ en el exterior de la célula que en el interior. Se desarrollan gradientes de concentración similares en las neuronas de la mayoría de los animales, incluidos los seres humanos. Sin embargo, dado que la potencia iónica de la sangre de los mamíferos es menor que la de los animales que viven en el mar, como el calamar, en los mamíferos las concentraciones de cada ión son varias veces menores. Estos gradientes de concentración dependientes de transportadores constituyen indirectamente la fuente del potencial de membrana neuronal de reposo y del potencial de acción.

Una vez que se conocen los gradientes de concentración de los iones a través de distintas membranas neuronales, se puede utilizar la ecuación de Nernst para calcular el potencial de equilibrio para el K^+ y de otros iones importantes. Puesto que el potencial de membrana de reposo de la neurona del calamar es de alrededor de –65 mV, K^+ es el ión que está más próximo al equilibrio electroquímico cuando la célula se encuentra en reposo. Esto implica que la membrana en reposo es más permeable al K^+ que a los otros iones enumerados en el cuadro 2-1, y que esta permeabilidad es el origen de los potenciales de reposo.

Es posible probar esta hipótesis, como lo hicieron Alan Hodgkin y Bernard Katz en 1949, al preguntarse qué le sucede al potencial de membrana de reposo a medida que se altera la concentración de K^+ fuera de la neurona. Si la membrana en reposo es permeable solo al K^+, entonces la ecuación de Goldman (o incluso la de Nernst más simple) predice que el potencial de membrana variará en forma proporcional al logaritmo del gradiente de concentración del K^+ a través de la membrana. Si se acepta que la concentración interna de K^+ no se modifica durante el procedimiento, un gráfico que relacione el potencial de membrana con el logaritmo de la concentración externa de K^+ arrojará una línea recta con una pendiente de 58 mV por cambio de 10 veces en la concentración externa de K^+ a temperatura ambiente (véase fig. 2-4C). (La pendiente se vuelve de alrededor de 61 mV a las temperaturas corporales de los mamíferos.)

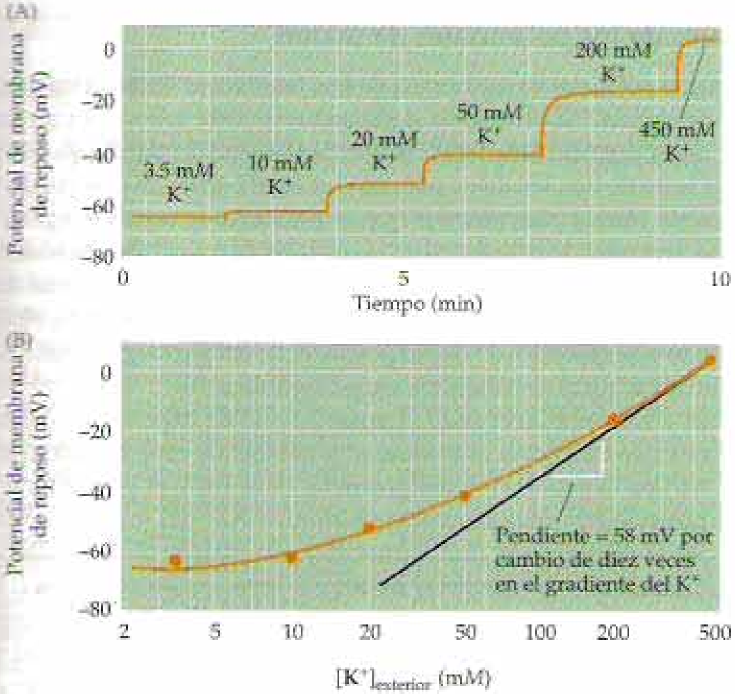


Fig. 2-7. Evidencia experimental de que el potencial de membrana de reposo del axón gigante del calamar está determinado por el gradiente de concentración de K+ a través de la membrana. **A.** El incremento de la concentración externa de K+ torna más positivo el potencial de membrana de reposo. **B.** Relación entre el potencial de membrana de reposo y la concentración externa de K+, graficada en una escala semilogarítmica. La línea recta representa una pendiente de 58 mV por cambio de diez veces en la concentración, según lo demuestra la ecuación de Nenrst. (Tomado de Hodgkin y Katz, 1949.)

Cuando Hodgkin y Katz realizaron este experimento en la neurona de un calamar vivo, observaron que el potencial de membrana de reposo realmente cambiaba cuando se modificaba la concentración externa de K+, para volverse menos negativo a medida que ésta se elevaba (fig. 2-7A). Cuando la concentración externa de K+ se elevaba lo suficiente como para igualar la concentración de K+ en el interior de la neurona, y volverse así el potencial de equilibrio del K+ de 0 mV, el potencial de membrana de reposo también era aproximadamente de 0 mV. En resumen, el potencial de membrana de reposo variaba con el logaritmo de la concentración de K+, con una pendiente que se aproximaba a los 58 mV por cambio de diez veces en la concentración de K+ (fig. 2-7B). El valor obtenido no era exactamente de 58 mV porque otros iones, como Cl^- y Na^+, también son algo permeables y, por lo tanto, influyen en el potencial de reposo en bajo grado. La contribución de estos otros iones es en particular evidente con bajos niveles externos de K+, de nuevo como lo predice la ecuación de Goldman. Sin embargo, en general, la manipulación de las concentraciones externas de estos otros iones sólo tiene un efecto pequeño, lo que destaca que la permeabilidad del K+ es la fuente primaria del potencial de membrana de reposo.

En resumen, Hodgkin y Katz mostraron que el potencial de reposo de interior negativo surge porque: 1) la membrana de la neurona en reposo es más permeable al K+ que a cualquiera de los otros iones presentes y 2) hay más K+ en el interior de las neuronas que en el exterior. La permeabilidad selectiva al K+ es causada por los canales de membrana permeables al K+ abiertos en las neuronas en reposo y el gran gradiente de concentración de K+ es producido por los transportadores de membrana que acumulan selectivamente K+ en el interior de las neuronas. En muchos estudios ulteriores se confirmó la validez general de estos principios.

Base iónica de los potenciales de acción

¿Por qué el potencial de membrana de una neurona se despolariza durante un potencial de acción? Si bien se ha dado una respuesta general a esta pregunta (aumento de la permeabilidad al Na^+), sería conveniente razonarla con mayor detalle. De acuerdo con los datos presentados en el cuadro 2-1, se puede utilizar la ecuación de Nernst para calcular que el potencial de equilibrio para el Na^+ (E_{Na}) en las neuronas, y en realidad en la mayoría de las células, es positivo. Por lo tanto, si la membrana se volviera muy permeable al Na^+, el potencial de membrana se aproximaría al E_{Na}. Sobre la base de estas consideraciones, Hodgkin y Katz postularon la hipótesis de que el potencial de acción surge porque la membrana neuronal se torna transitoriamente permeable al Na^+.

Hodgkin y Katz aprovechando el mismo estilo de experimento de sustitución de iones que utilizaron al evaluar el potencial de reposo para analizar el papel del Na^+ en la generación del potencial de acción, al preguntarse qué le sucede al potencial de acción cuando se elimina Na^+ del medio externo. Observaron que la disminución de la concentración externa de Na^+ reduce tanto el ritmo de elevación del potencial de acción como su amplitud pico (fig. 2-8A-C). En efecto, cuando examinaron esta dependencia del Na^+ cuantitativamente, observaron una relación más o menos lineal entre la amplitud del potencial de acción y el logaritmo de la concentración externa de Na^+ (fig. 2-8D). La pendiente de esta relación se aproximaba a un valor de 58 mV por cambio de diez veces en la concentración de Na^+, como era esperable para una membrana selectivamente permeable al Na^+. Por el contrario, la reduc-

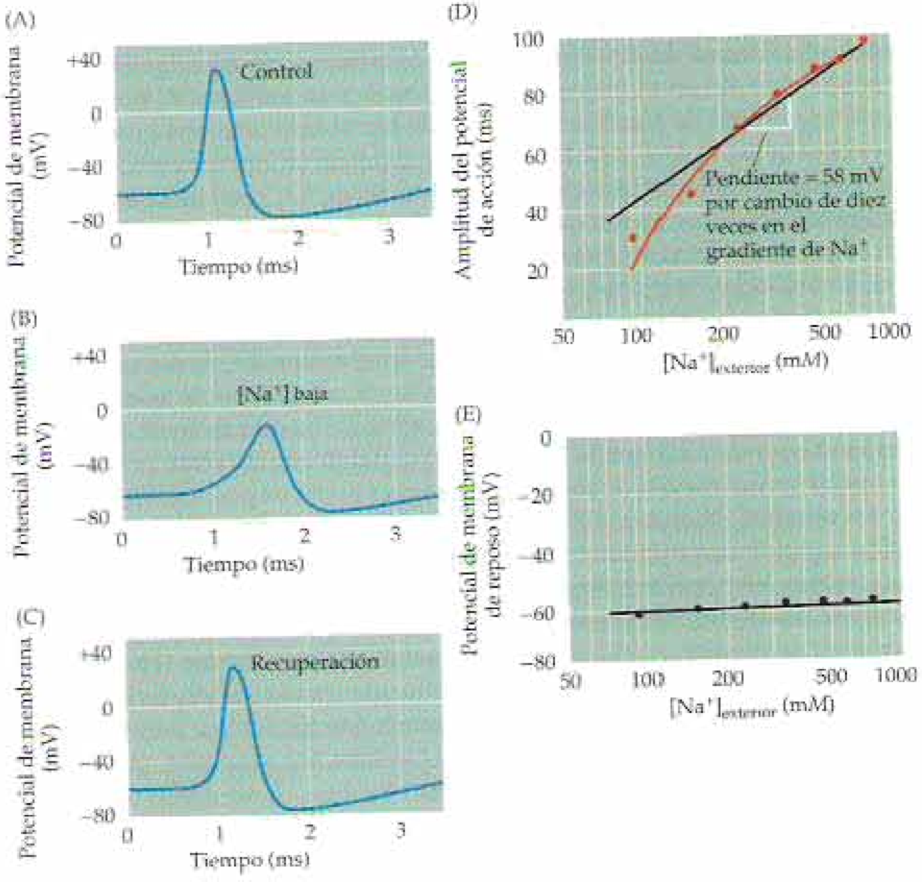


Fig. 2-8. Papel del sodio en la generación de un potencial de acción en el axón gigante de un calamar. **A.** Potencial de acción evocado con las concentraciones iónicas normales en el interior y el exterior de la célula. **B.** La amplitud y la velocidad de elevación del potencial de acción disminuyen cuando la concentración externa de sodio está reducida a un tercio del valor normal, pero **(C)** se recupera cuando se repone el Na^+. **D.** Aunque la amplitud del potencial de acción es muy sensible a la concentración externa de Na^+, el potencial de membrana de reposo **(E)** se afecta poco por los cambios de concentración de este ión. (Tomado de Hodgkin y Katz, 1949.)

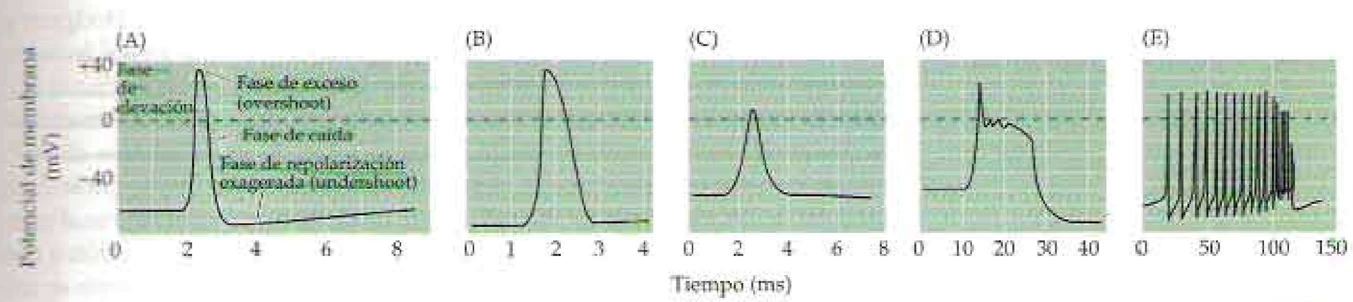
Recuadro B

Forma y nomenclatura de los potenciales de acción

El potencial de acción del axón gigante del calamar tiene una forma de onda característica, con algunas fases diferentes (fig. A). Durante la fase creciente, el potencial de membrana se despolariza con rapidez. De hecho, los potenciales de acción hacen que el potencial de membrana se despolarice tanto que el potencial de membrana transitoriamente se vuelve positivo con respecto al medio externo, lo que produce una fase de exceso (*overshoot*). La fase de exceso del potencial de acción deja el camino a una fase de caída en la cual el potencial de membrana se repolariza con rapidez. La repolarización lleva el potencial de membrana hasta niveles incluso más negativos que el potencial de membrana de reposo por un período breve; este instante de hiperpolarización se denomina repolarización exagerada (*undershoot*).

Si bien la forma de la onda del potencial de acción del calamar es típica, los detalles de la forma varían ampliamente de una neurona a otra en diferentes animales. En los axones mielínicos de las neuronas de los vertebrados (fig. B) el potencial de acción es casi indistinguible del correspondiente al axón del calamar. Sin embargo, el potencial de acción registrado en el cuerpo celular de esta misma neurona motora (fig. C) se ve algo diferente. Por lo tanto, la forma de la onda del potencial de acción puede variar incluso dentro de la misma neurona. Se observan potenciales de acción más complejos en otras neuronas centrales. Por ejemplo, los registrados desde los cuerpos celulares de las neuronas en la oliva inferior de los mamíferos (una región del tronco del encéfalo que participa en el control motor) dura décimas de milisegundos (fig. D). Estos potenciales de acción muestran una meseta pronunciada durante su fase de caída, y su repolarización exagerada dura aun más que la de la neurona motora. Uno de los tipos más espectaculares de potenciales de acción se desarrolla en los cuerpos celulares de las neuronas de Purkinje del cerebelo (fig. E). Estos potenciales tienen varias fases complejas que son resultado de la suma de múltiples potenciales de acción separados.

La variedad de las formas de las ondas de los potenciales de acción podría indicar que cada tipo de neurona tiene un mecanismo diferente de producción del potencial de acción. Sin embargo, afortunadamente, todas estas formas de ondas diversas son resultado de variaciones relativamente menores en el esquema utilizado por el axón gigante del calamar. Por ejemplo, las mesetas en la fase de repolarización son el resultado de la presencia de canales iónicos permeables al Ca^{2+} y de repolarizaciones exageradas prolongadas resultado de la presencia de tipos extra de canales de K^+. El potencial de acción complejo de la célula de Purkinje es consecuencia de estas características extra a lo que se suma que los diferentes tipos de potenciales de acción se generan en distintas partes de la neurona de Purkinje –cuerpo celular, dendritas y axones– y se adicionan en los registros del cuerpo celular. Entonces, las lecciones que aprendimos del axón del calamar son aplicables al conocimiento de la generación del potencial de acción en todas las neuronas y en realidad son esenciales para ello.



A. Fases de un potencial de acción del axón del calamar gigante. **B.** Potencial de acción registrado de un axón mielínico de una neurona motora de la rana. **C.** Potencial de acción registrado desde el cuerpo celular de la neurona motora de la rana. El potencial de acción es más pequeño y la repolarización exagerada es prolongada en comparación con el potencial de acción registrado desde el axón de esta misma neurona (**B**). **D.** Potencial de acción registrado desde el cuerpo celular de una neurona de la oliva inferior de un cobayo. Este potencial de acción tiene una meseta pronunciada durante su fase de caída. **E.** Potencial de acción registrado desde el cuerpo celular de una neurona de Purkinje en el cerebelo de un cobayo. (A, tomado de Hodgkin y Huxley, 1939; B, tomado de Dodge y Frankenhaeuser, 1958; C, tomado de Barrett y Barrett, 1976; D, tomado de Llinás y Yarom, 1981; E, tomado de Llinás y Sugimori, 1980.)

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Forma y nomenclatura de los potenciales de acción

Bibliografía

Barrett, E. F. y J. N. Barrett (1976) Separation of two voltage-sensitive potassium currents, and demonstration of a tetrodotoxin-resistant calcium current in frog motoneurones. J. Physiol. (Lond.) 255: 737-774.

Dodge, F. A. y B. Frankenhaeuser (1958) Membrane currents in isolated frog nerve fibre under voltage clamp conditions. J. Physiol. (Lond.) 1958; 143: 76-90.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1939) Action potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature 144: 710-711.

Llinás, R. y M. Sugimori (1980) Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices. J. Physiol. (Lond.) 305: 197-213.

Llinás, R. y Y. Yarom (1981) Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurons in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances. J. Physiol. (Lond.) 315: 549-567.

ción de la concentración de Na^+ tuvo muy poco efecto sobre el potencial de membrana de reposo (fig. 2-8E). Por lo tanto, aunque la membrana neuronal en reposo es sólo algo permeable al Na^+, se torna extraordinariamente permeable este compuesto durante la **fase de ascenso** y la **fase de exceso** (*overshoot*) del potencial de acción (véase en el recuadro B una explicación de la nomenclatura del potencial de acción). Este incremento transitorio de la permeabilidad al Na^+ es resultado de la apertura de los canales selectivos para el Na^+ que están en esencia cerrados en el estado de reposo. Las bombas de membrana mantienen un gradiente electroquímico importante para el Na^+, que se encuentra en una concentración mucho mayor por fuera de la neurona que en el interior. Cuando los canales del Na^+ se abren, el Na^+ fluye hacia el interior de la neurona y hace que el potencial de membrana se despolarice y se aproxime al E_{Na}.

El tiempo durante el cual el potencial de membrana persiste cerca de E_{Na} (aproximadamente +58 mv) durante la fase de exceso de un potencial de acción es breve, dado que el aumento de la permeabilidad al Na^+ en sí es breve. El potencial de membrana se repolariza con rapidez hasta los niveles de reposo, y en realidad le sigue una **repolarización** exagerada (*undershoot*) transitoria. Como se indica en el capítulo 3, estos últimos acontecimientos en el ciclo del potencial de acción se deben a una inactivación de la permeabilidad al Na^+ y un aumento en la permeabilidad de la membrana al K^+. Durante la repolarización exagerada, el potencial de membrana está hiperpolarizado transitoriamente, pues la permeabilidad al K^+ es aun mayor que en reposo. El potencial de acción termina cuando esta fase de aumento de la permeabilidad al K^+ cede y el potencial de membrana retorna a su nivel de reposo normal.

Los experimentos de sustitución de iones llevados a cabo por Hodgkin y Katz brindan indicios convincentes de que el potencial de membrana de reposo es resultado de una permeabilidad elevada de la membrana en reposo al K^+, mientras que la despolarización durante un potencial de acción es consecuencia de un aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana al Na^+. Aunque en estos experimentos se identificaron los iones que fluyen durante un potencial de acción, no se estableció de qué modo la membrana neuronal puede modificar su permeabilidad iónica para generar el potencial de acción o qué mecanismos desencadenan este cambio crítico. En el capítulo siguiente se encara esta cuestión, con la conclusión sorprendente de que el propio potencial de membrana neuronal afecta la permeabilidad de la membrana.

Resumen

Las células nerviosas generan señales eléctricas para transmitir información a lo largo de distancias considerables y enviarla a otras células por medio de las conexiones sinápticas. Estas señales finalmente dependen de los cambios en el potencial eléctrico de reposo a través de la membrana neuronal. Se produce un potencial de reposo porque las membranas de las células nerviosas son permeables a una o más especies de iones sometidos a un gradiente electroquímico. Más específicamente, un potencial de membrana negativo en reposo es resultado de un flujo neto de K^+ a través de las membranas neuronales que son en mayor medida permeables al K^+. Por el contrario, un potencial de acción se desarrolla cuando un aumento transitorio en la permeabilidad al Na^+ permite un flujo neto de Na^+ en la dirección opuesta a través de la membrana que es ahora predominantemente permeable al Na^+. La elevación breve en la permeabilidad de la membrana al Na^+ es seguida por una elevación transitoria secundaria en la permeabilidad de la membrana al K^+, que repolariza la membrana neuronal y produce una repolarización exagerada breve del potencial de acción. Como resultado de estos procesos, la membrana se despolariza al estilo de todo o nada durante un potencial de acción. Cuando estos cambios activos de la permeabilidad ceden, el potencial de membrana retorna a su nivel de reposo debido a la permeabilidad elevada de la membrana en reposo al K^+.

Lecturas adicionales

Revisiones

Hodgkin, A. L. (1951) The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol. Rev. 26: 339-409.

Hodgkin, A. L. (1958) The Croonian Lecture: Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. Proc. R. Soc. Lond. (B) 148: 1-37.

Artículos originales importantes

Baker, P. F., A. L. Hodgkin y T. I. Shaw (1962) Replacement of the axoplasm of giant nerve fibres with artificial solutions. J. Physiol. (London) 164: 330-354.

Cole, K. S. y H. J. Curtis (1939) Electric impedence of the squid giant axon during activity. J. Gen. Physiol. 22: 649-670.

Goldman, D. E. (1943) Potential, impedence, and rectification in membranes. J. Gen. Physiol. 27: 37- 60.

Hodgkin, A. L. y P. Horowicz (1959) The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibres. J. Physiol. (London) 148: 127-160.

Hodgkin, A. L. y B. Katz (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J. Physiol. (London) 108: 37-77.

Hodgkin, A. L. y R. D. Keynes (1953) The mobility and diffusion coefficient of potassium in giant axons from *Sepia*. J. Physiol. (London) 119: 513-528.

Keynes, R. D. (1951) The ionic movements during nervous activity. J. Physiol. (London) 114: 119-150.

Libros

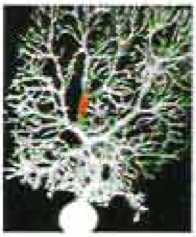
Hodgkin, A. L. (1967) *The Conduction of the Nervous Impulse*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

Hodgkin, A. L. (1992) *Chance and Design*. Cambridge: Cambridge University Press.

Junge, D. (1992) *Nerve and Muscle Excitation*, 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Katz, B. (1966) *Nerve, Muscle, and Synapse*. New York: McGraw-Hill.

Capítulo 3



Permeabilidad de la membrana dependiente de voltaje

Aspectos generales

El potencial de acción, la señal eléctrica primaria generada por las células nerviosas, refleja los cambios en la permeabilidad de membrana a iones específicos. El conocimiento actual de estos cambios en la permeabilidad iónica se basa en las pruebas obtenidas por la técnica de pinzamiento de voltaje, que permite una caracterización detallada de los cambios de permeabilidad en función del potencial de membrana y del tiempo. En la mayoría de los tipos de axones estos cambios implican una elevación rápida y transitoria de la permeabilidad al sodio (Na^+), seguida por una elevación más lenta pero más sostenida en la permeabilidad al potasio (K^+). Ambas permeabilidades son dependientes de voltaje, y aumentan a medida que el potencial de membrana se despolariza. La cinética y la dependencia de voltaje de las permeabilidades al Na^+ y al K^+ brindan una explicación completa de la generación del potencial de acción. La despolarización del potencial de membrana hasta el nivel umbral produce un aumento rápido y autosostenido en la permeabilidad al Na^+ que produce la fase de elevación del potencial de acción; sin embargo, el aumento de la permeabilidad al Na es breve y es seguido por un incremento más lento en la permeabilidad al K^+ que restablece el potencial de membrana hasta su nivel de reposo negativo habitual. Un modelo matemático que describe el comportamiento de estas permeabilidades predice casi todas las propiedades observadas de los potenciales de acción. Es importante destacar que este mismo mecanismo iónico también permite la propagación de los potenciales de acción a lo largo de la longitud de los axones neuronales, lo que explica cómo se transmiten las señales eléctricas en todo el sistema nervioso.

Corrientes iónicas a través de la membrana de las células nerviosas

El capítulo anterior introdujo la idea de que las células nerviosas generan señales eléctricas en virtud de una membrana que es diferencialmente permeable a distintas especies de iones. En particular, un incremento transitorio en la permeabilidad de la membrana neuronal al Na^+ inicia el potencial de acción. En este capítulo se considera con exactitud cómo se desarrolla este aumento en la permeabilidad al Na^+. Una clave para comprender este fenómeno es la observación de que los potenciales de acción se inician sólo cuando el potencial de membrana neuronal se torna más positivo que cierto nivel umbral. Esta observación sugiere que el mecanismo responsable del incremento en la permeabilidad al Na^+ es sensible al potencial de membrana. Por lo tanto, si se pudiera comprender cómo un cambio en el potencial de membrana activa la permeabilidad al Na^+, debería ser posible explicar cómo se generan los potenciales de acción.

Recuadro A

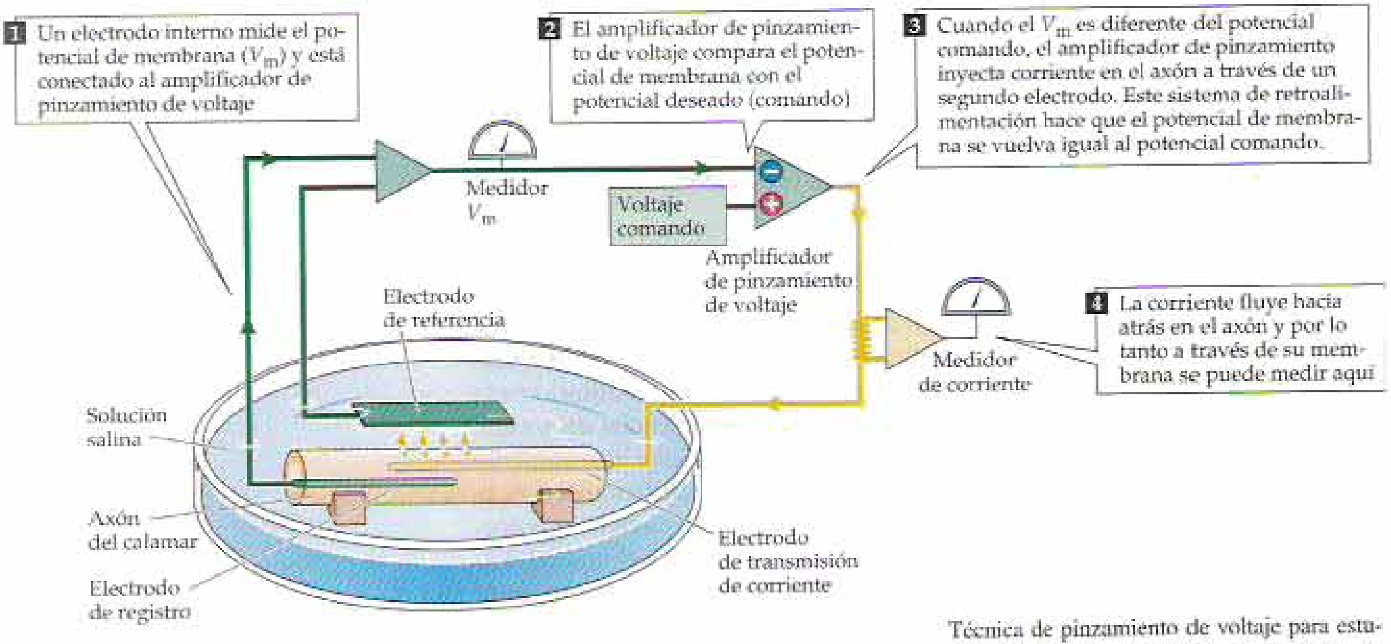
Método de pinzamiento de voltaje

Los descubrimientos en la investigación científica a menudo se basan en el desarrollo de tecnologías nuevas. En el caso del potencial de acción, sólo se obtuvo un conocimiento detallado después de que Kenneth Cole en la década de 1940 inventó la técnica de pinzamiento de voltaje. Este dispositivo se denomina así porque controla o pinza el potencial de membrana (o voltaje) en cualquier nivel que el experimentador desea. El método mide el potencial de membrana con un microelectrodo (u otro tipo de electrodo) colocado en el interior de la célula (1), y compara electrónicamente este voltaje con el voltaje a mantener, el voltaje comando (2). A continuación, el circuito de control pasa una corriente retrógrada a la célula a través de otro electrodo intracelular (3). Este circuito electrónico de retroalimentación mantiene el potencial de membrana en el nivel deseado, aún frente a cambios en la permeabilidad que en condiciones normales alterarían el potencial de membrana (como los generados durante el potencial de acción). Lo que es más importante, el dispositivo permite la medición simultánea de la corriente necesaria para mantener la célula en un voltaje dado (4). Esta corriente es exactamente igual a la cantidad de corriente que fluye a través de la membrana neuronal, lo que permite la medición directa de estas corrientes de membrana. Por lo tanto, la técnica de pinzamiento de voltaje puede indicar cómo fluye el potencial de membrana en el flujo de corrientes iónicas a través de la membrana. Esta información brindó a Hodgkin y Huxley los conocimientos clave que condujeron a su modelo para la generación del potencial de acción.

En la actualidad el método del pinzamiento del voltaje se utiliza ampliamente para estudiar las corrientes iónicas en las neuronas y otras células. La versión contemporánea más popular de este enfoque es la técnica de pinzamiento en parche, método que se puede aplicar casi a cualquier célula y tiene una resolución suficientemente alta como para medir corrientes eléctricas diminutas que fluyen a través de canales iónicos aislados (véase recuadro A en cap. 4).

Bibliografía

COLE, K. S. (1968) *Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics.* Berkeley, CA: University of California Press.


1 Un electrodo interno mide el potencial de membrana (V_m) y está conectado al amplificador de pinzamiento de voltaje
2 El amplificador de pinzamiento de voltaje compara el potencial de membrana con el potencial deseado (comando)
3 Cuando el V_m es diferente del potencial comando, el amplificador de pinzamiento inyecta corriente en el axón a través de un segundo electrodo. Este sistema de retroalimentación hace que el potencial de membrana se vuelva igual al potencial comando.
Medidor V_m
Voltaje comando
Amplificador de pinzamiento de voltaje
Electrodo de referencia
Medidor de corriente
4 La corriente fluye hacia atrás en el axón y por lo tanto a través de su membrana se puede medir aquí
Solución salina
Axón del calamar
Electrodo de registro
Electrodo de transmisión de corriente

Técnica de pinzamiento de voltaje para estudiar las corrientes de membrana del axón de un calamar.

La sensibilidad al potencial de la permeabilidad al Na^+ que genera el cambio en el potencial de membrana presenta obstáculos tanto conceptuales como prácticos para estudiar el mecanismo del potencial de acción. Un problema práctico es la dificultad para variar en forma sistemática el potencial de membrana para estudiar el cambio de permeabilidad, porque estas alteraciones en el potencial de membrana producen un potencial de acción, que genera cambios nuevos no controlados. Históricamente, entonces, no fue posible comprender los potenciales de acción hasta que se desarrolló una técnica que permitió que los investigadores controlen el potencial de membrana y midan de manera simultánea los cambios de permeabilidad subyacentes. Esta técnica, el **método de pinzamiento de voltaje** (recuadro A), brinda toda la información necesaria para definir la permeabilidad iónica de la membrana en cualquier nivel del potencial de membrana.

A fines de la década de 1940, en la University of Cambridge Alan Hodgkin y Andrew Huxley utilizaron la técnica de pinzamiento de voltaje para investigar los cambios de permeabilidad subyacentes al potencial de acción. Una vez más, estos autores decidieron utilizar la neurona gigante del calamar dado que su gran tamaño (hasta 1 mm de diámetro; véase recuadro A del cap. 2) permitía la inserción de los electrodos necesarios para el pinzamiento de voltaje. Hodgkin y Huxley fueron los primeros investigadores en evaluar directamente la hipótesis de que los cambios de permeabilidad al Na^+ y al K^+ sensibles al potencial son tanto necesarios como suficientes para la producción de potenciales de acción.

El primer objetivo de Hodgkin y Huxley fue determinar si la membrana neuronal, de hecho, tiene permeabilidad dependiente de voltaje. Para encarar esta cuestión, estos autores se preguntaron si las corrientes iónicas fluyen a través de la membrana cuando su potencial se modifica. En la figura 3-1 se muestra el resultado de uno de estos experimentos. En la figura 3-1A se exhiben las corrientes producidas por el axón de un calamar cuando su potencial de membrana, *Vm*, se hiperpolariza desde el nivel de reposo de –65 mV a –130 mV. La respuesta inicial del axón es resultado de la redistribución de la carga a través de la membrana axónica. Esta corriente de capacitancia es casi instantánea, y termina dentro de una fracción de un milisegundo. Además de este acontecimiento breve, fluye muy poca corriente cuando la membrana está hiperpolarizada. Sin embargo, si el potencial de membrana se despolariza desde –65 mV hasta 0 mV, la respuesta es muy diferente (fig. 3-1B). Luego de la corriente de capacitancia, el axón produce una corriente iónica hacia el interior que crece rápidamente (hacia el interior se refiere a una carga positiva que ingresa en la célula, o sea, cationes adentro o aniones afuera), lo que deja el paso a una corriente hacia el exterior tardía y de crecimiento más lento. La generación de estas corrientes iónicas por la despolarización de la membrana establece que la permeabilidad de la membrana de los axones es, en efecto, dependiente de voltaje.

Dos tipos de corriente iónica dependientes de voltaje

Los resultados que aparecen en la figura 3-1 demuestran que la permeabilidad iónica de la membrana neuronal es sensible al voltaje, pero los experimentos no identifican cuántos tipos de permeabilidad hay, o cuáles son los iones involucrados. Como se explicó en el capítulo 2 (véase fig. 2-5), la variación del potencial a través de una membrana hace posible deducir el potencial de equilibrio para los flujos iónicos a través de la membrana y, por lo tanto, identificar

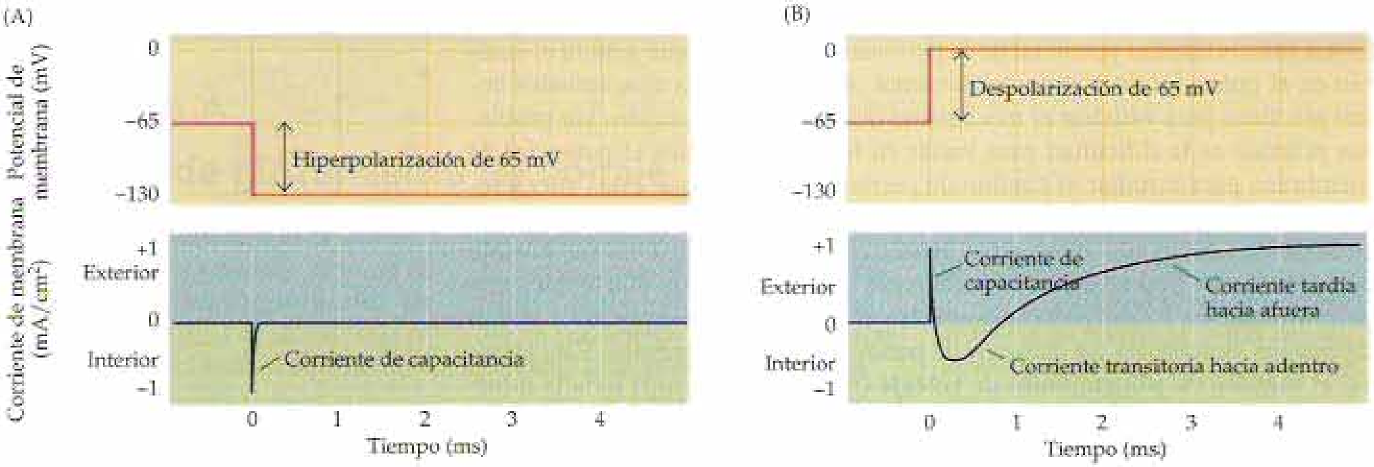
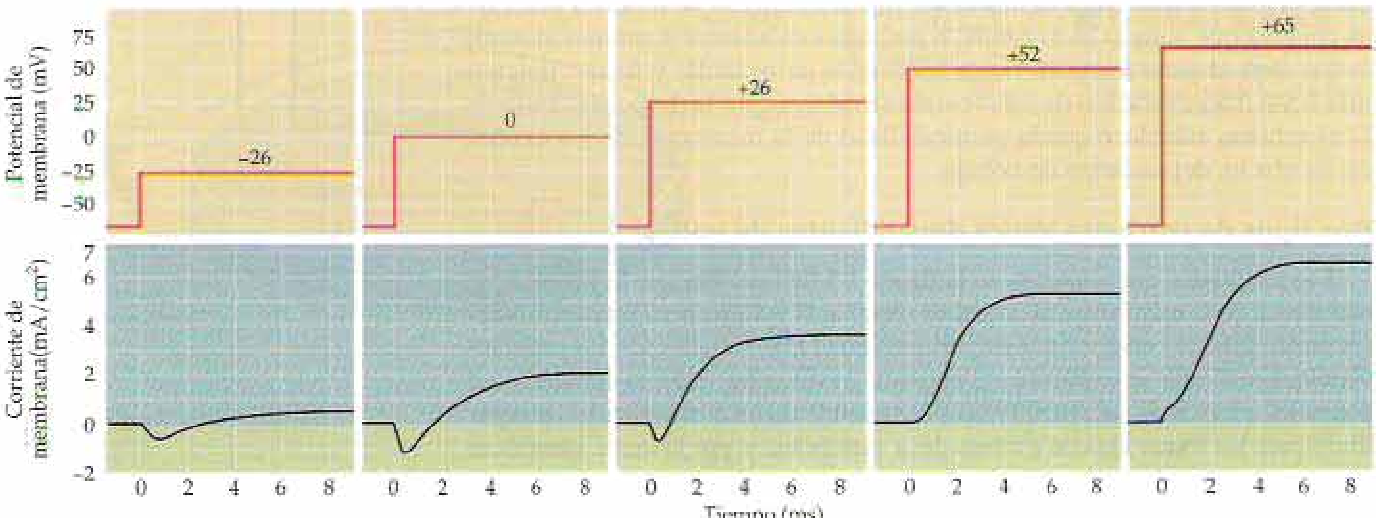


Fig. 3-1. Flujo de corriente a través de la membrana del axón de un calamar durante un experimento de pinzamiento de voltaje. **A.** Una hiperpolarización de 65 mV del potencial de membrana produce sólo una corriente de capacitancia muy breve. **B.** Una despolarización de 65 mV del potencial de membrana también produce una corriente de capacitancia breve, pero le sigue una frase más prolongada, aunque transitoria de corriente hacia adentro y una corriente tardía pero sostenida hacia fuera. (Tomado de Hodgkin y col., 1952.)

los iones que fluyen. Dado que el método de pinzamiento de voltaje permite modificar el potencial de membrana mientras se miden las corrientes iónicas, para Hodgkin y Huxley era un asunto fácil determinar la permeabilidad iónica mediante el examen de cómo se modificaban las propiedades de las corrientes temprana hacia el interior y tardía hacia el exterior a medida que variaba el potencial de membrana (fig. 3-2). Como ya se mencionó, no fluye corriente iónica apreciable alguna en los potenciales de membrana más negativos que el potencial de reposo. Sin embargo, con potenciales más positivos, las corrientes no sólo fluyen sino que cambian de magnitud. La corriente temprana tiene una dependencia con forma de U del potencial de membrana, y aumenta en un intervalo de despolarizaciones hasta alrededor de 0 mV, pero disminuyen a medida que el potencial se despolariza más. Por el contrario, la corriente tardía se incrementa de manera uniforme con los potenciales de membrana crecientemen-



te positivos. Estas respuestas diferentes al potencial de membrana se pueden observar con más claridad cuando las magnitudes de los dos componentes se grafican en correlación con el potencial de membrana, como en la figura 3-3.

La sensibilidad al voltaje de la corriente temprana hacia el interior brinda un indicio importante acerca de la naturaleza de los iones que transmiten la corriente, esto es, que no fluye corriente cuando el potencial de membrana se pinza en +52 mV. En las neuronas del calamar, que estudiaron Hodgkin y Huxley, la concentración externa de Na^+ es 440 m*M* y la concentración interna de Na^+ es 50 m*M*. Para este gradiente de concentración, la ecuación de Nernst predice que el potencial de equilibrio para el Na^+ debe ser +55 mV. Recuérdese también, del capítulo 2, que en el potencial de equilibrio del Na^+ no hay flujo neto de Na^+ a través de la membrana, aun cuando la membrana sea muy permeable al Na^+. Por lo tanto, la observación experimental de que no fluye corriente en el potencial de membrana donde no puede fluir Na^+ es una indicación firme de que la corriente temprana hacia el interior es transportada por el ingreso de Na^+ en el axón.

Una manera incluso más firme de evaluar si el Na^+ transmite la corriente temprana hacia el interior es examinar el comportamiento de esta corriente después de eliminar el Na^+ externo. La eliminación del Na^+ en el exterior del axón torna negativo el E_{Na}; si en estas condiciones se aumenta la permeabilidad al Na^+, la corriente debe fluir hacia afuera a medida que el Na^+ abandona la neurona, debido al gradiente electroquímico invertido. Cuando Hodgkin y Huxley realizaron este experimento, obtuvieron el resultado que se muestra en la figura 3-4. La eliminación del Na^+ exterior hizo que la corriente temprana hacia el interior invierta su polaridad y se convierta en una corriente hacia el exterior con un potencial de membrana que dio origen a una corriente hacia el interior cuando había Na^+ en el exterior. Este resultado demuestra convincentemente que la corriente temprana hacia el interior medida cuando está presente el Na^+ en el medio externo debe ser consecuencia del ingreso de Na^+ hacia la neurona.

Obsérvese que la eliminación del Na^+ en el exterior en el experimento que se muestra en la figura 3-4 tiene poco efecto sobre la corriente hacia el exterior que fluye una vez que la neurona se mantuvo en un voltaje de membrana despolarizado durante varios milisegundos. Este resultado nuevo muestra que la corriente hacia el exterior tardía se debe al flujo de un ión distinto del Na^+. Varias líneas de evidencia presentadas por Hodgkin, Huxley y otros mostraron que esta corriente tardía hacia el exterior es causada por el K^+ que sale de la neurona. Tal vez la demostración más firme de la participación del K^+ es que la cantidad de eflujo de K^+ desde la neurona, medida por la carga de la neurona con K^+ radiactivo, se correlaciona íntimamente con la magnitud de la corriente tardía hacia el exterior.

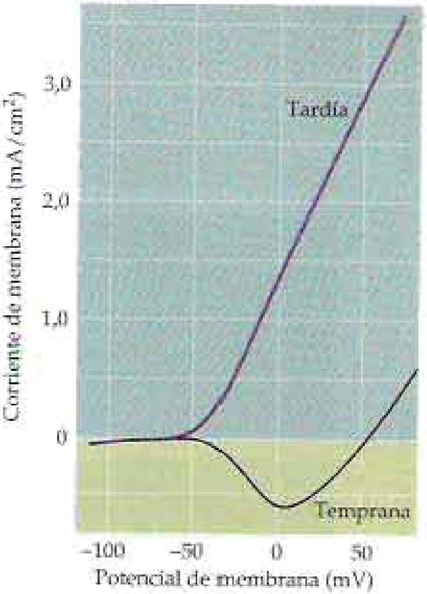


Fig. 3-3. Relación entre la amplitud de corriente y el potencial de membrana, tomada a partir de experimentos como el que se muestra en la figura 3-2. Mientras la corriente tardía hacia afuera aumenta profundamente con la despolarización creciente, la magnitud de la corriente temprana hacia adentro al principio se incrementa, pero luego disminuye y se invierte hacia una corriente exterior en unos +55 mV (potencial de equilibrio del sodio). (Tomado de Hodgkin y col., 1952.)

◄ **Fig. 3-2.** Corriente producida por despolarizaciones de membrana a varios potenciales diferentes. La corriente temprana al principio aumenta, luego su magnitud disminuye a medida que se incrementa la despolarización; obsérvese que esta corriente se invierte en polaridad con potenciales más positivos que alrededor de +55 mV. Por el contrario, la corriente tardía aumenta de forma monótona con la despolarización creciente. (Tomado de Hodgkin y col., 1952.)

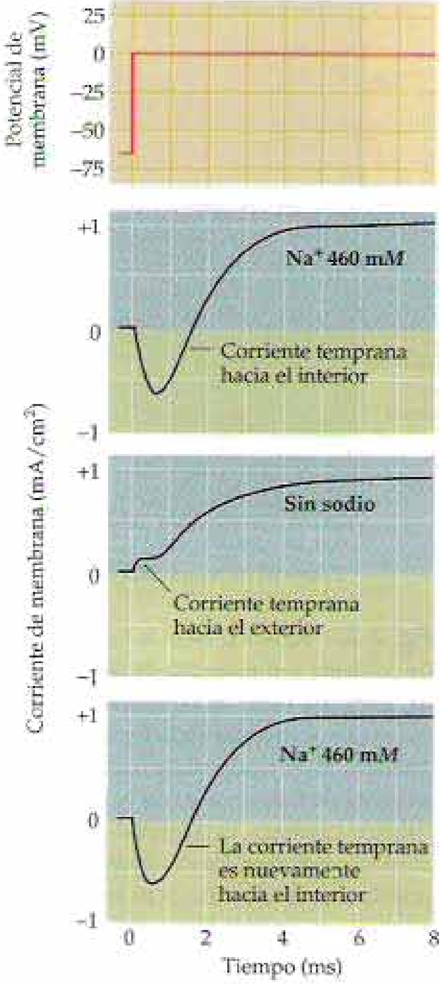


Fig. 3-4. Dependencia del sodio de la corriente temprana hacia adentro. En presencia de concentraciones externas normales de Na⁺, la despolarización del axón de un calamar hasta 0 mV produce una corriente inicial hacia adentro. Sin embargo, la eliminación del Na⁺ externo hace que la corriente inicial hacia adentro se vuelva hacia fuera, efecto revertido por el establecimiento del Na⁺ externo. (Tomado de Hodgkin y Huxley, 1952a.)

Tomados en conjunto, estos experimentos de pinzamiento de voltaje muestran que la modificación del potencial de membrana hasta un nivel más positivo que el potencial de reposo produce dos efectos: un influjo temprano de Na⁺ hacia la neurona, seguido por un eflujo tardío de K⁺. El influjo temprano de Na⁺ produce una corriente transitoria hacia el interior, mientras que el eflujo tardío de K⁺ genera una corriente sostenida hacia el exterior. Las diferencias en el curso temporal y la selectividad iónica de los dos flujos sugieren que dos mecanismos diferentes de permeabilidad iónica se activan por cambios en el potencial de membrana. La confirmación de que realmente existen dos mecanismos distintos proviene de estudios farmacológicos de agentes que afectan específicamente estas dos corrientes (fig. 3-5). La **tetrodotoxina**, una neurotoxina alcaloide hallada en algunos peces, ranas tropicales y salamandras, bloquea la corriente de Na⁺ sin afectar la corriente de K⁺. Por el contrario, los **iones de tetraetilamonio** bloquean las corrientes de K⁺ sin afectar las corrientes de Na⁺. La sensibilidad diferencial de las corrientes de Na⁺ y K⁺ a estos fármacos proporciona evidencia adicional firme de que el Na⁺ y el K⁺ fluyen a través de vías de permeabilidad independientes. Como se explica en el capítulo 4, en la actualidad se sabe que estas vías son ca-

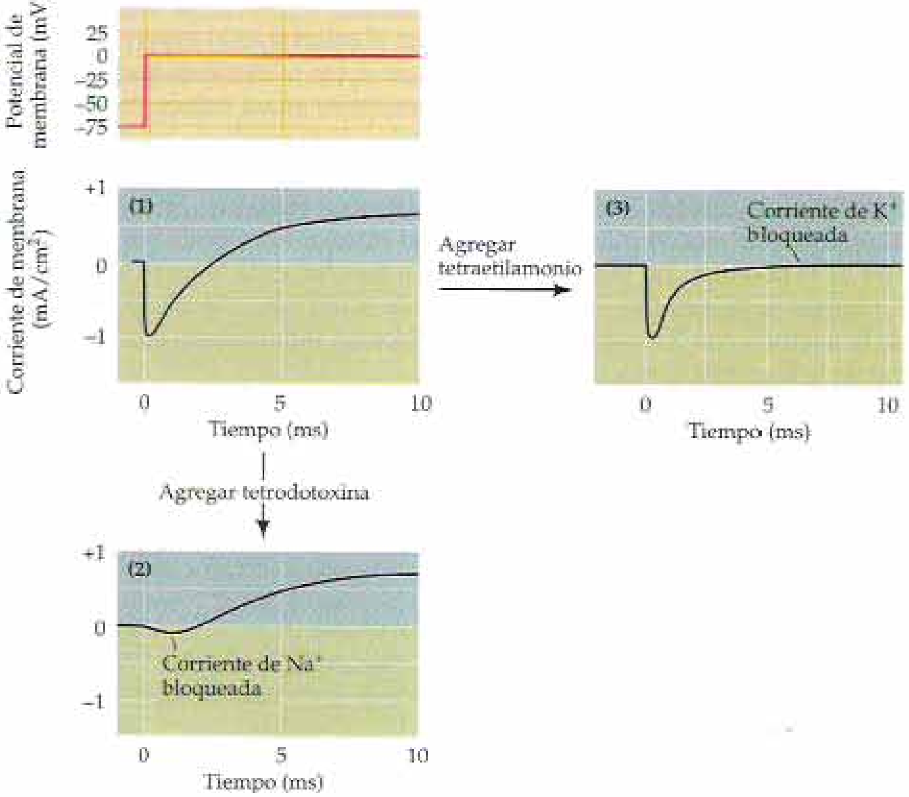


Fig. 3-5. Separación farmacológica de las corrientes de Na⁺ y K⁺ en los componentes sodio y potasio. En el panel 1) se observa la corriente que fluye cuando el potencial de membrana del axón de un calamar es despolarizado hasta 0 mV en condiciones de control. 2) El tratamiento con tetrodotoxina hace que desaparezcan las corrientes tempranas de Na⁺, pero respeta las corrientes tardías de K⁺. 3) El agregado de tetraetilamonio bloquea las corrientes de K⁺ sin afectar las corrientes de Na⁺. (Tomado de Moore y col., 1967, y Armstrong y Binstock, 1965.)

nales iónicos selectivamente permeables a Na^+ o K^+. De hecho, la tetrodotoxina, el tetraetilamonio y otros fármacos que interactúan con tipos específicos de canales iónicos fueron herramientas de utilidad extraordinaria para caracterizar estas moléculas de los canales (véase cap. 4).

Dos conductancias de membrana dependientes de voltaje

El objetivo siguiente que Hodgkin y Huxley se propusieron fue describir matemáticamente los cambios de permeabilidad al Na^+ y al K^+. Para hacerlo, aceptaron que las corrientes iónicas se deben a un cambio en la **conductancia de la membrana**, definida como la recíproca de la resistencia de la membrana. Por lo tanto, la conductancia de la membrana se relaciona en gran medida con la permeabilidad de la membrana, aunque no es idéntica a ella. Cuando se evalúan los movimientos iónicos desde un punto de vista eléctrico, es conveniente describirlos en términos de las conductancias iónicas y no de las permeabilidades iónicas. Para los fines actuales, permeabilidad y conductancia pueden considerarse sinónimos. Si la conductancia (g) de la membrana obedece la Ley de Ohm (que establece que el voltaje es igual al producto de corriente por resistencia), entonces la corriente iónica que fluye durante un aumento de la conductancia de la membrana está dada por:

$$I_{\text{ión}} = g_{\text{ión}} (V_m - E_{\text{ión}})$$

donde $I_{\text{ión}}$ es la corriente iónica, V_m es el potencial de membrana y $E_{\text{ión}}$ es el potencial de equilibrio para el ion que fluye a través de la conductancia, $g_{\text{ión}}$. La diferencia entre V_m y $E_{\text{ión}}$ es la fuerza impulsora electroquímica sobre el ión.

Hodgkin y Huxley utilizaron esta relación sencilla para calcular la dependencia de las conductancias de Na^+ y K^+ sobre el tiempo y el potencial de membrana. Estos autores conocían V_m, que determinaron a partir de su dispositivo de pinzamiento de voltaje (fig. 3-6 A), y pudieron determinar E_{Na} y E_K a partir de las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana axónica (véase cuadro 2-1). Las corrientes transmitidas por Na^+ y K^+ –I_{Na} e I_K– pudieron determinarse por separado a partir de los registros de las corrientes de membrana resultantes de la despolarización (fig. 3-6B) midiendo las diferencias entre las corrientes registradas en presencia y ausencia de Na^+ externo (como se muestra en fig. 3-4). A partir de estas mediciones, Hodgkin y Huxley pudieron calcular g^{Na} y g^K (fig. 3-6C, D), de las cuales extrajeron dos conclusiones fundamentales. La primera es que las conductancias al Na^+ y al K^+ cambian con el tiempo. Por ejemplo, tanto la conductancia al Na^+ como al K^+ necesitan cierto tiempo para **activarse** o encenderse. En particular, la conductancia al K^+ tiene un retardo pronunciado que necesita varios milisegundos para alcanzar su nivel máximo (fig. 3-6D), mientras que la conductancia al Na^+ alcanza su punto máximo más rápidamente (fig. 3-6C). La activación más rápida de la conductancia al Na^+ permite que la corriente de Na^+ hacia el interior resultante preceda a la corriente de K^+ hacia el exterior retardada (fig. 3-6C). Si bien la conductancia al Na^+ se eleva con rapidez, declina con igual celeridad, aun cuando el potencial de membrana se mantenga en un nivel despolarizado. Esto muestra que la despolarización no sólo hace que se active la conductancia al Na^+, sino también que disminuya con el tiempo o se **inactive**. La conductancia al K^+ del axón del calamar no se inactiva de esta forma; por lo tanto, aunque las conductancias al Na^+ y al K^+ comparten la propiedad de activación dependiente del tiempo, sólo la conductancia al Na^+ se inactiva. (A partir de este hecho se descubrió la inactivación de la conduc-

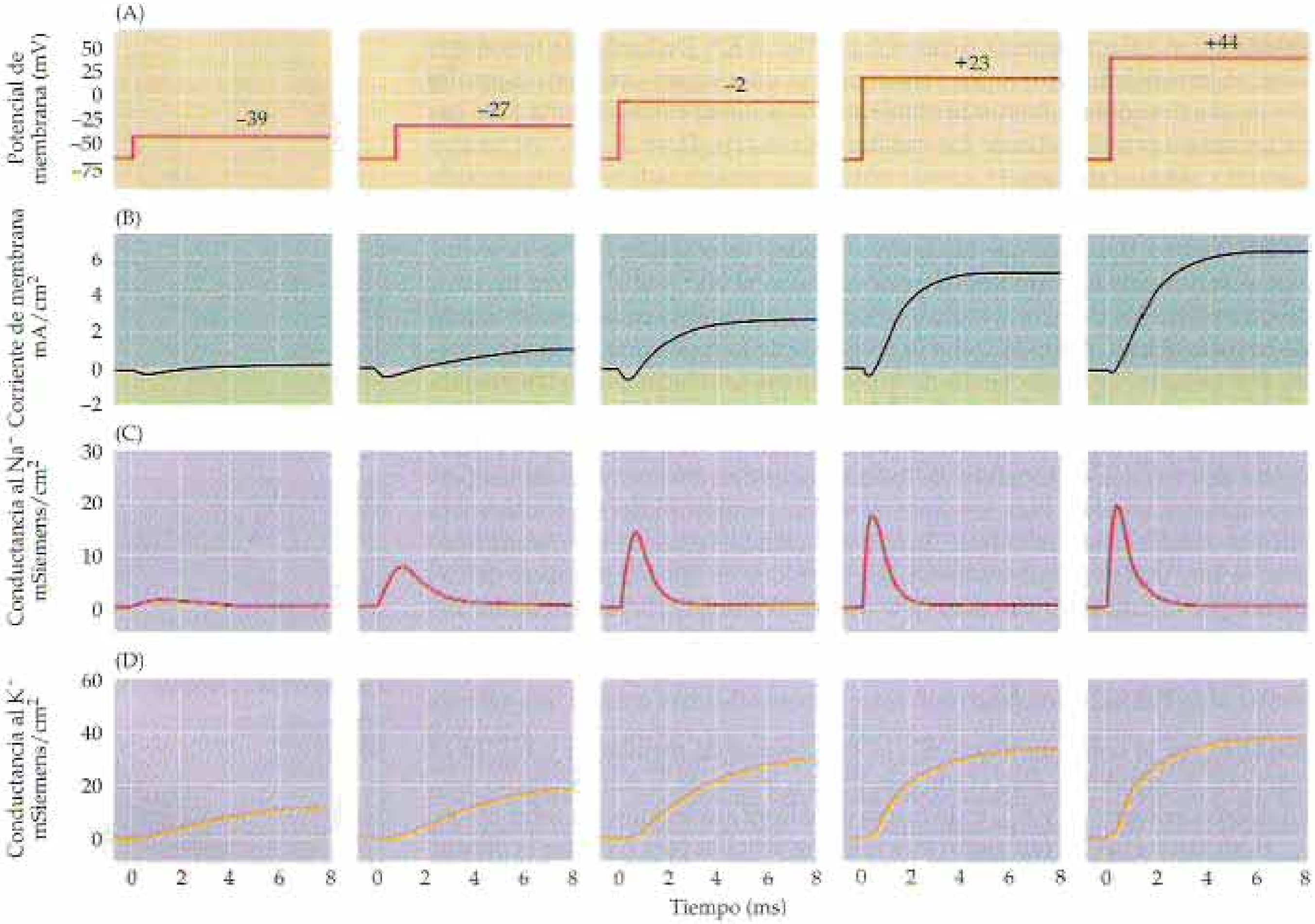


Fig. 3-6. Los cambios en la conductancia de membrana subyacentes al potencial de acción son dependientes de tiempo y de voltaje. Las despolarizaciones hasta distintos potenciales de membrana (**A**) producen diferentes corrientes de membrana (**B**). Debajo se muestran las conductancias al Na$^+$ (**C**) y al K$^+$ (**D**) calculadas a partir de estas corrientes. Tanto la conductancia pico al Na$^+$ como la conductancia en estado de equilibrio al K$^+$ aumentan a medida que el potencial de membrana se torna más positivo. Además, la activación de ambas conductancias, así como la velocidad de inactivación de la conductancia al Na$^+$, se producen más rápidamente con despolarizaciones más grandes. (Tomado de Hodgkin y Huxley, 1952b.)

tancia al K$^+$ en otros tipos de células nerviosas; véase cap. 4). Los cursos temporales de las conductancias al Na$^+$ y al K$^+$ son dependientes de voltaje, y la velocidad tanto de la activación como de la inactivación aumenta con los potenciales más despolarizados. Este hallazgo explica los cursos más rápidos de las corrientes de las membranas con potenciales más despolarizados.

La segunda conclusión derivada de los cálculos de Hodgkin y Huxley es que la conductancia tanto al Na$^+$ como al K$^+$ es dependiente de voltaje, o sea que ambas conductancias aumentan progresivamente a medida que la neurona se despolariza. En la figura 3-7 se muestra esto mediante el gráfico de la relación entre el valor pico de las conductancias (tomado de fig. 3-6C, D) y el potencial de membrana. Obsérvese la dependencia similar del voltaje para cada conductancia; ambas son funciones sigmoidales del potencial de membrana y son muy pequeñas en los potenciales negativos, máximas en los potenciales muy positivos y sensiblemente dependientes del voltaje de membrana en los potenciales intermedios. La observación de que estas conductancias son sensibles a los cambios en el potencial de membrana muestra que el mecanismo subyacente a las conductancias "detecta" de algún modo el voltaje a través de la membrana.

De acuerdo con todo esto los experimentos de pinzamiento de voltaje llevados a cabo por Hodgkin y Huxley mostraron que las corrientes iónicas que fluyen cuando la membrana neuronal se despolariza se deben a tres procesos diferentes sensibles al voltaje: 1) activación de la conductancia al Na$^+$, 2) activación de la conductancia al K$^+$ y 3) inactivación de la conductancia al Na$^+$.

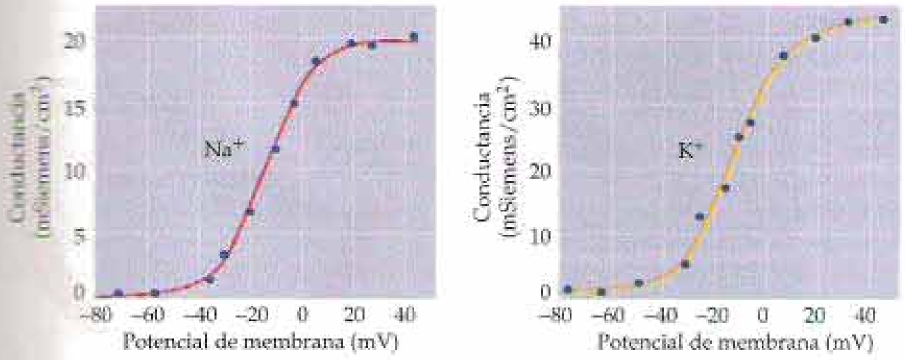


Fig. 3-7. La despolarización aumenta las conductancias al Na^+ y al K^+ del axón gigante del calamar. La magnitud pico de la conductancia al Na^+ y el valor en estado de equilibrio de la conductancia al K^+ aumentan abruptamente a medida que el potencial de membrana se despolariza. (Tomado de Hodgkin y Huxley, 1952b.)

Reconstrucción del potencial de acción

A partir de sus mediciones experimentales, Hodgkin y Huxley pudieron construir un modelo matemático detallado de los cambios en las conductancias al Na^+ y al K^+. El objetivo de estos esfuerzos de modelado fue determinar si los cambios de conductancia al Na^+ y al K^+ aislados eran suficientes como para producir un potencial de acción. Con esta información, los autores pudieron generar de hecho la forma y la evolución temporal del potencial de acción con una precisión notable (fig. 3-8A). Además, el modelo de Hodgkin-Huxley predijo otras características del comportamiento del potencial de acción en el axón del calamar, por ejemplo, la demora antes de que cambie la generación del potencial de acción en respuesta a las corrientes estimuladoras de diferentes intensidades (fig. 3-8B, C). El modelo también predijo que la membrana del axón se volvería refractaria a una mayor excitación durante un período breve luego de un potencial de acción, como se había observado experimentalmente.

El modelo de Hodgkin-Huxley también proporcionó muchas ideas sobre el modo de generación del potencial de acción. En la figura 3-8A se muestra un potencial de acción reconstruido, junto con los cursos temporales de las conductancias subyacentes al Na^+ y al K^+. La coincidencia del aumento inicial en la conductancia al Na^+ con la fase creciente rápida del potencial de acción demuestra que un incremento selectivo en la conductancia al Na^+ es responsable de la iniciación del potencial de acción. El aumento de la conductancia al Na^+ hace que éste ingrese en la neurona, y despolarice así el potencial de membrana, que se aproxima al E_{Na}. Con ulterioridad, la velocidad de despolarización cae porque la fuerza impulsora electroquímica sobre el Na^+ disminuye y la conductancia al Na^+ se inactiva. Al mismo tiempo la despolarización activa con lentitud la conductancia al K^+ dependiente de voltaje, y hace que éste abandone la célula y repolarice el potencial de membrana hacia E_K. Dado que la conductancia al K^+ es transitoriamente mayor que en condiciones de reposo, en realidad el potencial de membrana se vuelve brevemente más negativo que el potencial de reposo normal (**repolarización exagerada**). La hiperpolarización del potencial de membrana hace que la conductancia al K^+ dependiente de voltaje y cualquier conductancia al Na^+ no inactivada) se inactive, lo que permite que el potencial de membrana retorne a su nivel de reposo.

Este mecanismo de generación del potencial de acción representa un circuito de retroalimentación positiva: la activación de la conductancia al Na^+ dependiente de voltaje aumenta el ingreso de Na^+ en la neurona, lo que hace

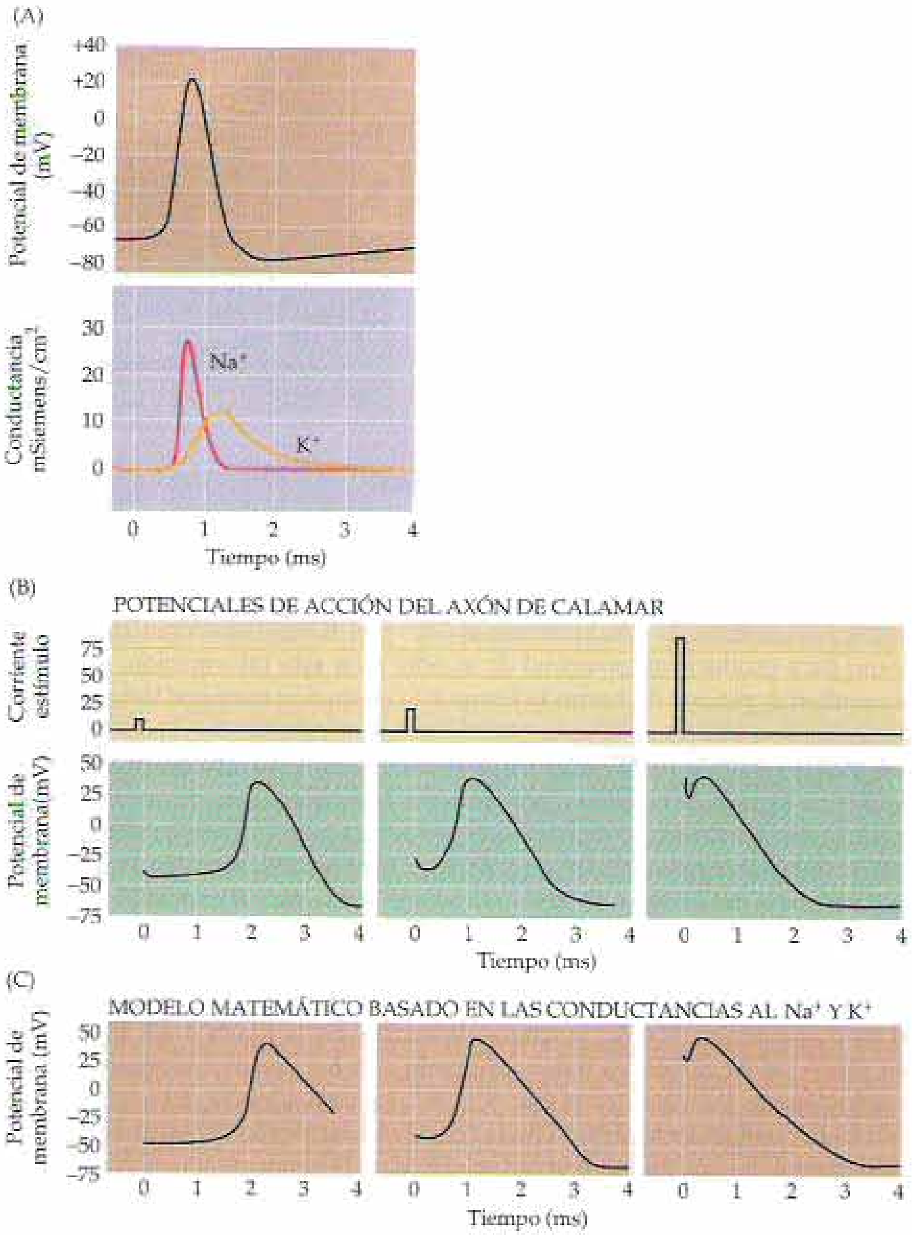


Fig. 3-8. Reconstrucción matemática del potencial de acción. **A.** Reconstrucción de un potencial de acción (curva negra) junto con los cambios subyacentes en la conductancia al Na^+ (curva roja) y al K^+ (curva amarilla). El tamaño y el curso temporal del potencial de acción se calcularon utilizando solo las propiedades de g_{Na} y g_K medidas en experimentos de pinzamiento de voltaje. Los potenciales de acción reales evocados por pulsos de corriente de diferentes intensidades **B.** son notablemente similares a los generados por el modelo matemático **C.** Los potenciales de acción reconstruidos que se muestran en **A** y **C** difieren en la duración porque **A** simula un potencial de acción a 19°C, mientras que **C** simula un potencial de acción a 6°C. (Tomado de Hodgkin y Huxley, 1952d.)

despolarizar el potencial de membrana y conduce a la activación aun más de la conductancia al Na^+, a un ingreso mayor de Na^+ y una despolarización incluso mayor (fig. 3-9). La retroalimentación positiva no desaparece hasta que la inactivación de la conductancia al Na^+ y la activación de la conductancia al K^+ restablecen el potencial de membrana a su nivel de reposo. Debido a que este circuito de retroalimentación positiva, una vez iniciado, se sostiene por las propiedades intrínsecas de la neurona –a saber, las dependencias de voltaje de las conductancias iónicas– el potencial de acción es autosostenido o **regenerativo.** Esta cualidad regenerativa explica por qué los potenciales de acción muestran un comportamiento de todo o nada (véase fig. 2-1) y por qué poseen un umbral (recuadro B). La activación retardada de la conductancia al K^+ representa un circuito de retroalimentación negativa que termina por restablecer la membrana a su estado de reposo.

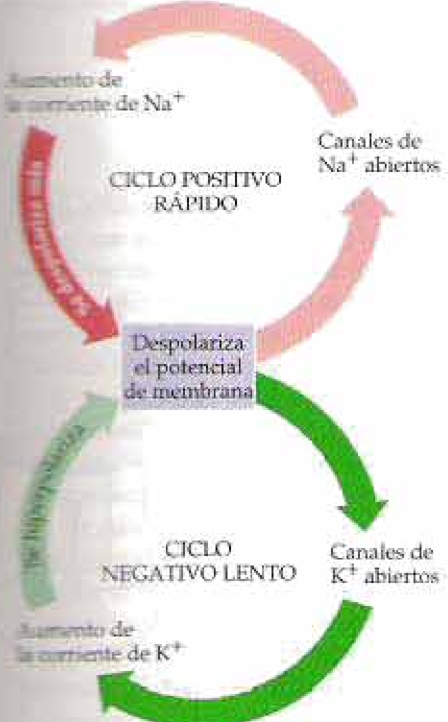


Fig. 3-9. Ciclos de retroalimentación responsables de los cambios del potencial de membrana durante un potencial de acción. La despolarización de la membrana activa con rapidez un ciclo de retroalimentación positiva impulsado por la activación dependiente de voltaje de la conductancia al Na$^+$. Este fenómeno es seguido por la activación más lenta de un circuito de retroalimentación negativa a medida que la despolarización activa una conductancia al K$^+$, que ayuda a repolarizar el potencial de membrana y terminar el potencial de acción.

La reconstrucción que hicieron Hodgkin y Huxley del potencial de acción y todas sus características muestra que las propiedades de las conductancias al Na$^+$ y al K$^+$, asociadas con las fuerzas impulsoras electroquímicas creadas por los transportadores iónicos, son suficientes como para explicar los potenciales de acción. El empleo de métodos tanto empíricos como teóricos condujo a un nivel de rigor sin precedentes para un problema de larga data, y estableció un estándar de prueba logrado pocas veces en investigación biológica.

Señalización a larga distancia por medio de los potenciales de acción

Los mecanismos de generación del potencial de acción dependiente de voltaje también explican la transmisión a larga distancia de estas señales eléctricas. A partir del capítulo 2, recuérdese que las neuronas son relativamente malas conductoras de la electricidad, al menos en comparación con un cable. La conducción de corrientes a través de cables, y de las neuronas en ausencia de potenciales de acción, se denomina **flujo pasivo de corriente** (recuadro C). Las propiedades eléctricas pasivas del axón de una célula nerviosa pueden determinarse por la medición del cambio de voltaje resultado de un pulso de corriente que atraviesa la membrana axónica (fig. 3-10A). Si este pulso de corriente no es lo suficientemente grande como para generar potenciales de acción, la magnitud del cambio de potencial que resulta disminuye de manera exponencial con la distancia creciente desde el sitio de inyección de la corriente (fig. 3-10B). En forma característica, el potencial cae hasta una fracción pequeña de su valor inicial a una distancia no mayor de un par de milímetros alejados del sitio de inyección (fig. 3-10C). La disminución progresiva en la amplitud del cambio de potencial inducido se desarrolla debido a que la corriente inyectada se escapa a

Recuadro B

Umbral

Una propiedad importante, posiblemente asombrosa, del potencial de acción es su iniciación en un potencial particular de la membrana, denominado umbral. En efecto, los potenciales de acción nunca se desarrollan sin un estímulo despolarizante que lleve a la membrana a este nivel. El "gatillo" despolarizante puede ser uno de varios acontecimientos: una aferencia sináptica, un potencial de receptor generado por órganos receptores especializados, la actividad de los marcapasos endógenos de las células que generan potenciales de acción en forma espontánea o la corriente local que media la propagación del potencial de acción a través del axón.

Se puede comprender por qué el potencial de acción "despega" en un nivel particular de despolarización al comparar los hechos subyacentes con una explosión química (fig. A). El calor exógeno (análogo a la despolarización inicial del potencial de membrana) estimula una reacción química exotérmica, que aumenta más la reacción (fig. B). Como resultado de este circuito de retroalimentación positiva, la velocidad de la reacción crece de manera exponencial: la definición de una explosión. Sin embargo, en cualquiera de estos procesos hay un umbral, o sea, un punto hasta el cual se puede aportar calor sin que se produzca una explosión. El umbral para la explosión química diagramada aquí es el punto en el cual la cantidad de calor aportado en forma exógena es sólo igual a la cantidad de calor que puede ser disipado por las circunstancias de la reacción (como el escape de calor de la jarra).

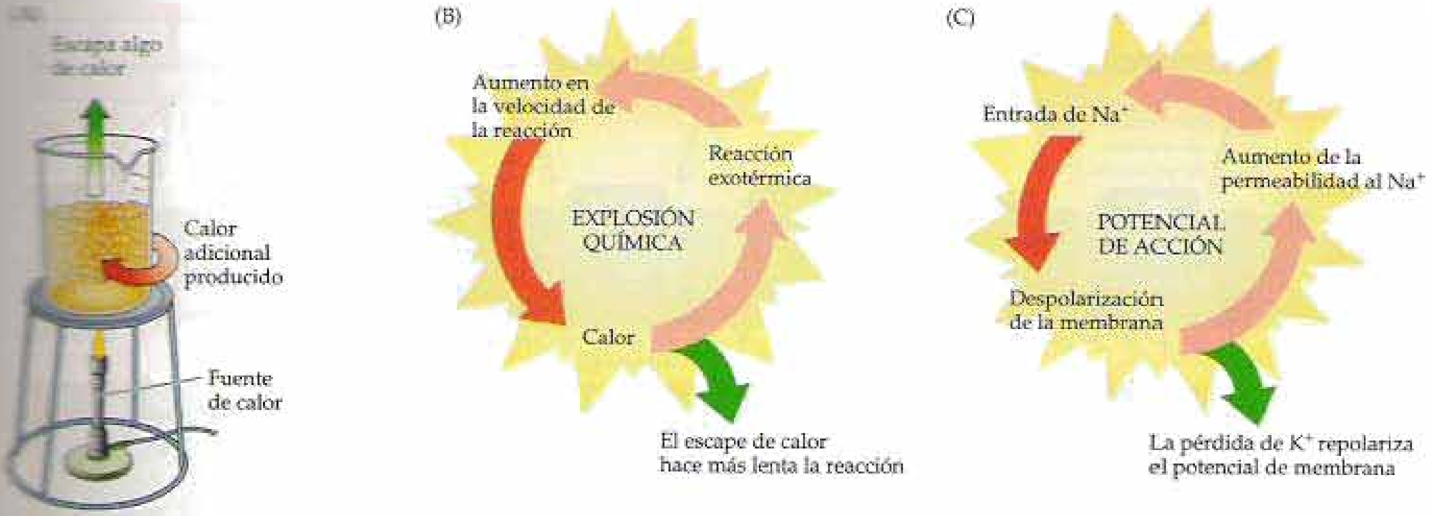
El umbral de iniciación del potencial de acción es, en principio, similar (fig. C). Hay una despolarización "subumbral", el ritmo de aumento de ingreso de sodio es menor que el ritmo de salida de potasio (recuérdese que la membrana en reposo es altamente permeable al K^+, que por lo tanto fluye hacia afuera a medida que la membrana se despolariza). El punto en el cual el influjo de Na^+ iguala el eflujo de K^+ representa un equilibrio inestable análogo al punto de ignición de una mezcla explosiva. El comportamiento de la membrana en el umbral refleja esta inestabilidad: el potencial de membrana puede continuar en el nivel umbral durante un período variable antes de que retorne al nivel de reposo o crezca hasta un potencial de acción completo. En teoría al menos, si hay ganancia interna neta de un solo ión sodio, se desarrolla un potencial de acción; por el contrario, la pérdida neta de un solo ión potasio conduce a la despolarización. Por lo tanto, una definición precisa de umbral es ese valor del potencial de membrana, en el que la corriente transmitida por el Na^+ que ingresa en la neurona es exactamente igual a la corriente de K^+ que fluye hacia afuera. Una vez que el acontecimiento gatillo despolariza la membrana más allá de este punto, el circuito de retroalimentación positiva de la entrada de Na^+ sobre el potencial de membrana se cierra y el potencial de acción "se dispara".

---

través de la membrana axónica; en consecuencia, hay menos corriente para modificar el potencial de membrana a lo largo del axón. Por lo tanto, la pérdida que se produce en la membrana axónica impide la transmisión pasiva de señales eléctricas en todos los axones salvo los más cortos (que tienen una longitud de 1 mm o menor). Asimismo, la pérdida de la membrana retarda el curso temporal de las respuestas medidas a distancias crecientes desde el sitio donde se inyectó la corriente (fig. 3-10D).

Si se repite el experimento que muestra la figura 3-10 con un pulso de corriente despolarizante de nivel suficiente como para producir un potencial de acción, el resultado es espectacularmente diferente (fig. 3-11A). En este caso, se desarrolla un potencial de acción sin disminución a lo largo de toda la longitud del axón, que puede ser una distancia de un metro o mayor (fig. 3-11B). Por lo tanto, los potenciales de acción superan de algún modo la pérdida intrínseca de las neuronas.

¿Cómo pueden los potenciales de acción atravesar grandes distancias a lo largo de un conductor pasivo tan malo? La respuesta la proporciona en parte


(A)
Escapa algo de calor
Calor adicional producido
Fuente de calor
(B)
Aumento en la velocidad de la reacción
Reacción exotérmica
EXPLOSIÓN QUÍMICA
Calor
El escape de calor hace más lenta la reacción
(C)
Entrada de Na⁺
Aumento de la permeabilidad al Na⁺
POTENCIAL DE ACCIÓN
Despolarización de la membrana
La pérdida de K⁺ repolariza el potencial de membrana

Un circuito de retroalimentación positiva subyacente al potencial de acción explica el fenómeno del umbral.

Como las conductancias al Na^+ y al K^+ cambian dinámicamente con el tiempo, el potencial umbral para producir un potencial de acción también varía como consecuencia de la actividad previa de la neurona. Por ejemplo, luego de un potencial de acción, la membrana se vuelve transitoriamente refractaria a una mayor excitación, porque el umbral para disparar un potencial de acción transitoriamente se eleva. Por lo tanto, no hay un valor específico del potencial de membrana que defina el umbral para una célula nerviosa dada en todas las circunstancias.

la observación de que la amplitud de los potenciales de acción registrados a diferentes distancias es constante. Este comportamiento de todo o nada indica que debe estar involucrado más que el simple flujo pasivo de corriente en la propagación del potencial de acción. Un segundo indicio proviene del examen del tiempo de aparición de los potenciales de acción registrados a diferentes distancias del sitio de estimulación: los potenciales de acción se desarrollan cada vez más tarde a mayores distancias a lo largo del axón (fig. 3-11B). Así, el potencial de acción tiene un ritmo mensurable de transmisión denominado **velocidad de conducción**. La demora en la llegada del potencial de acción a puntos sucesivamente más distantes a lo largo del axón difiere del caso que se muestra en la figura 3-10, en el cual los cambios eléctricos producidos por el flujo pasivo de corriente se desarrollan más o menos al mismo tiempo en los puntos sucesivos.

Es fácil comprender el mecanismo de propagación del potencial de acción una vez que uno entiende cómo se generan los potenciales de acción y cómo la corriente fluye en forma pasiva a lo largo de un axón (fig. 3-12). Un estímu-

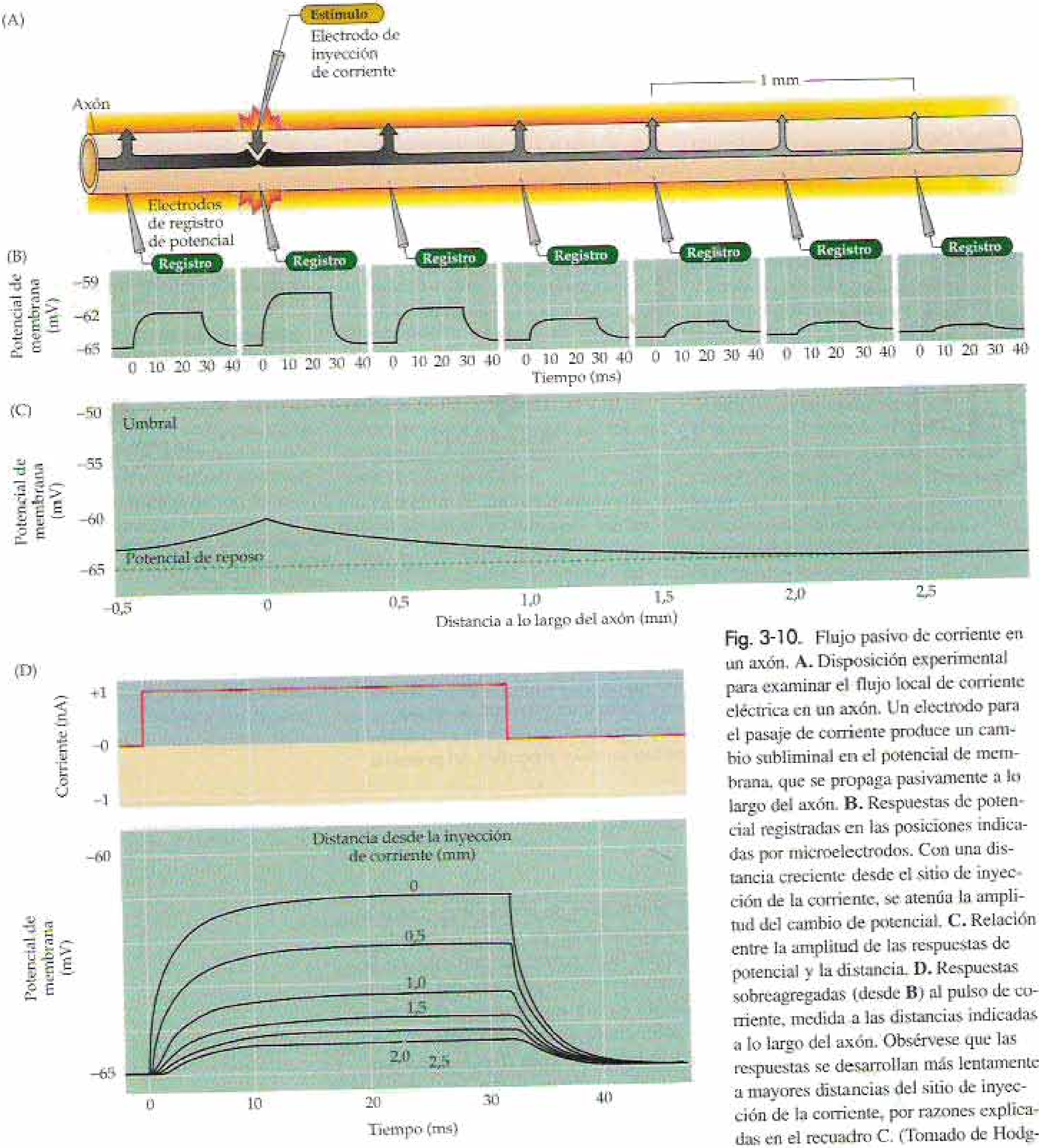


Fig. 3-10. Flujo pasivo de corriente en un axón. **A.** Disposición experimental para examinar el flujo local de corriente eléctrica en un axón. Un electrodo para el pasaje de corriente produce un cambio subliminal en el potencial de membrana, que se propaga pasivamente a lo largo del axón. **B.** Respuestas de potencial registradas en las posiciones indicadas por microelectrodos. Con una distancia creciente desde el sitio de inyección de la corriente, se atenúa la amplitud del cambio de potencial. **C.** Relación entre la amplitud de las respuestas de potencial y la distancia. **D.** Respuestas sobreagregadas (desde **B**) al pulso de corriente, medida a las distancias indicadas a lo largo del axón. Obsérvese que las respuestas se desarrollan más lentamente a mayores distancias del sitio de inyección de la corriente, por razones explicadas en el recuadro C. (Tomado de Hodgkin y Rushton, 1938.)

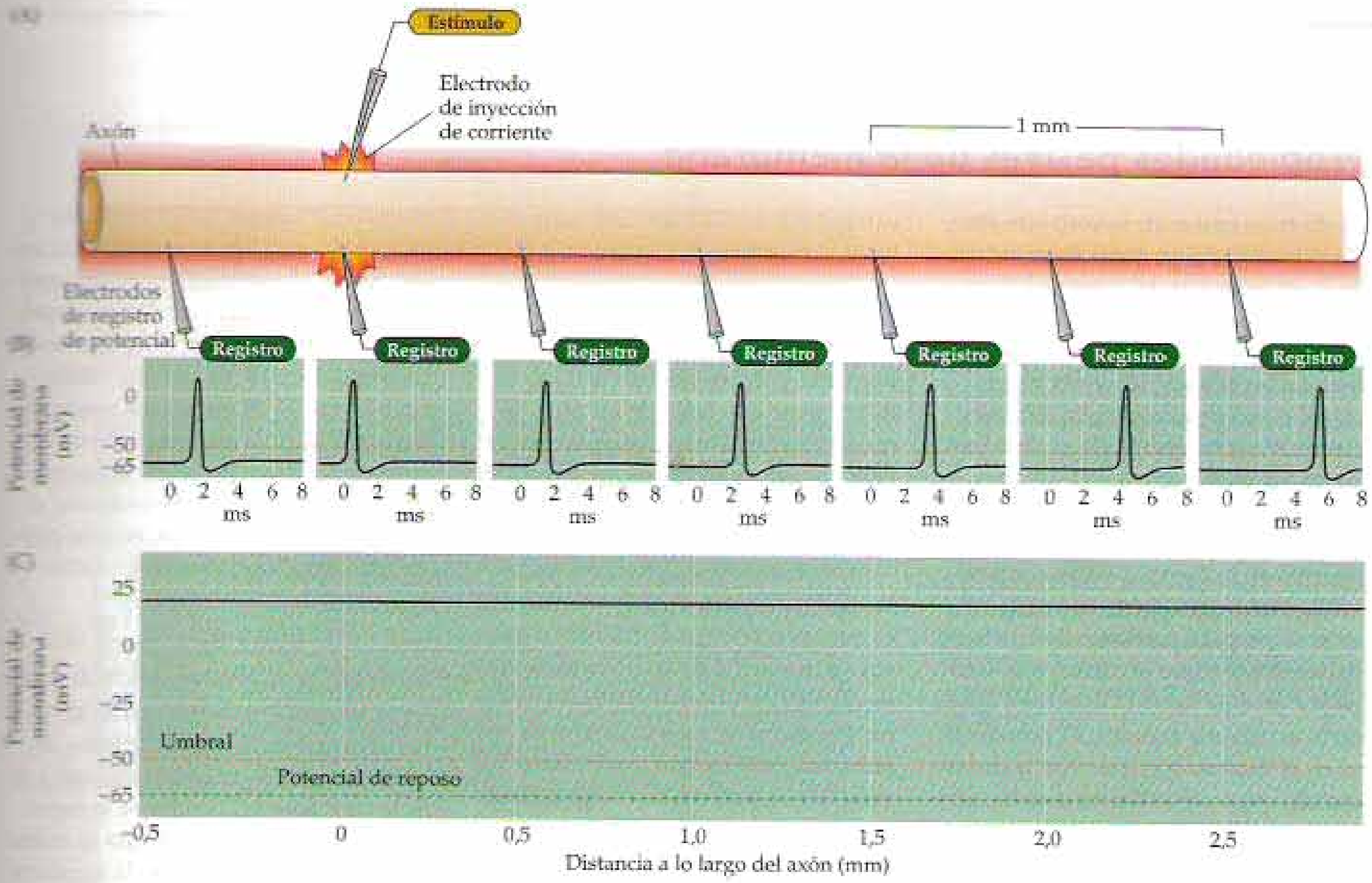

Estímulo
Electrodo de inyección de corriente
Axón
1 mm
Electrodos de registro de potencial
Registro
Potencial de membrana (mV)
0
-50
-65
0 2 4 6 8
ms
25
0
-25
Umbral
-50
Potencial de reposo
-65
-0,5
0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
Distancia a lo largo del axón (mm)

Fig. 3-11. Propagación de un potencial de acción. **A.** En esta disposición experimental un electrodo evoca un potencial de acción al inyectar una corriente supraumbral. **B.** Respuestas de potencial registradas en las posiciones indicadas por electrodos. La amplitud del potencial de acción es constante a lo largo de todo el axón, aunque el momento de aparición del potencial de acción se retarda con la distancia creciente. **C.** Amplitud constante de un potencial de acción (línea negra sólida) medida a diferentes distancias.

te despolarizante –por lo general una señal sináptica o un potencial de receptor en una neurona intacta, o un pulso de corriente inyectado en un experimento– despolariza localmente el axón, y abre así los canales del Na⁺ sensibles al voltaje en esa región. La apertura de los canales del Na⁺ produce un movimiento hacia el interior de Na⁺, y la despolarización resultante del potencial de membrana genera un potencial de acción en ese sitio. Algo de la corriente local generada por el potencial de acción fluirá entonces pasivamente por el axón por la misma razón que las corrientes subliminales se propagan a lo largo del axón (véase fig. 3-10). Obsérvese que este flujo pasivo de corriente no requiere el movimiento de Na⁺ a lo largo del axón sino que se produce en cambio por un traslado de carga, algo similar a lo que sucede cuando los cables conducen pasivamente electricidad por transmisión de la carga de electrones. Este flujo pasivo de corriente despolariza el potencial de membrana en la región adyacente del axón, y abre así los canales del Na⁺ en la membrana vecina. La despolarización local produce un potencial de acción en esa región, que se propaga entonces de nuevo en un ciclo continuo hasta que se alcanza el extremo del axón. Por lo tanto, la propagación del potencial de acción requiere la acción coordinada de dos formas de flujo de corriente: el flujo pasivo de corriente y las corrientes activas que fluyen a través de canales iónicos dependientes de voltaje. Las propiedades regenerativas de la apertura de los canales del Na⁺ permiten que los potenciales de acción se propaguen a todo o nada al actuar como refuerzo en cada punto de la longitud del axón, lo que asegura la transmisión a larga distancia de las señales eléctricas.

Recuadro C

Propiedades pasivas de la membrana

El flujo pasivo de la corriente eléctrica desempeña un papel fundamental en la propagación del potencial de acción, la transmisión sináptica y todas las otras formas de señalamiento eléctrico en las células nerviosas. Por lo tanto, es útil comprender en términos cuantitativos de qué modo el flujo pasivo de corriente varía con la distancia a lo largo de una neurona. Para el caso de un axón cilíndrico, como el que se muestra en la figura 3-10, la corriente subliminal inyectada en una parte del axón se propaga pasivamente a lo largo del axón hasta que la corriente se disipa por pérdida hacia el exterior a través de la membrana axónica. El decremento en el flujo de corriente con la distancia (fig. A) se describe por una función exponencial:

$$V_x = V_0\, e^{-x/\lambda}$$

donde V_x es la respuesta de voltaje a cualquier distancia de x a lo largo del axón, V_0 es el cambio de voltaje en el punto donde se inyecta la corriente en el axón, e es la base de los logaritmos naturales (aproximadamente 2,7) y λ es la constante de longitud del axón. Como se observa en esta relación, la constante de longitud es la distancia donde la respuesta de voltaje inicial (V_0) decae hasta 1/e (o el 37%) de su valor. Por lo tanto la constante de longitud es una forma de caracterizar hasta dónde se propaga el flujo pasivo de corriente antes de que se escape del axón, y los axones con escape tienen constantes de longitud más cortas.

La constante de longitud depende de las propiedades físicas del axón, en particular de las resistencias relativas de la membrana plasmática (r_m), el axoplasma intracelular (r_i) y el medio extracelular (r_0). La relación entre estos parámetros es:

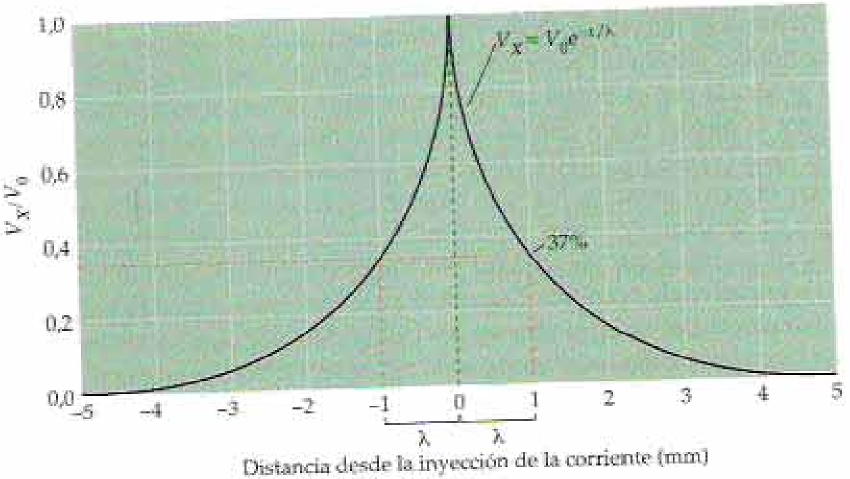
$$l = \sqrt{\frac{r_m}{r_0 + r_i}}$$

Por ende, para mejorar el flujo pasivo de corriente a lo largo de un axón, la resistencia de la membrana plasmática debe ser tan alta como sea posible y la resistencia del axoplasma y el medio extracelular debe ser baja.

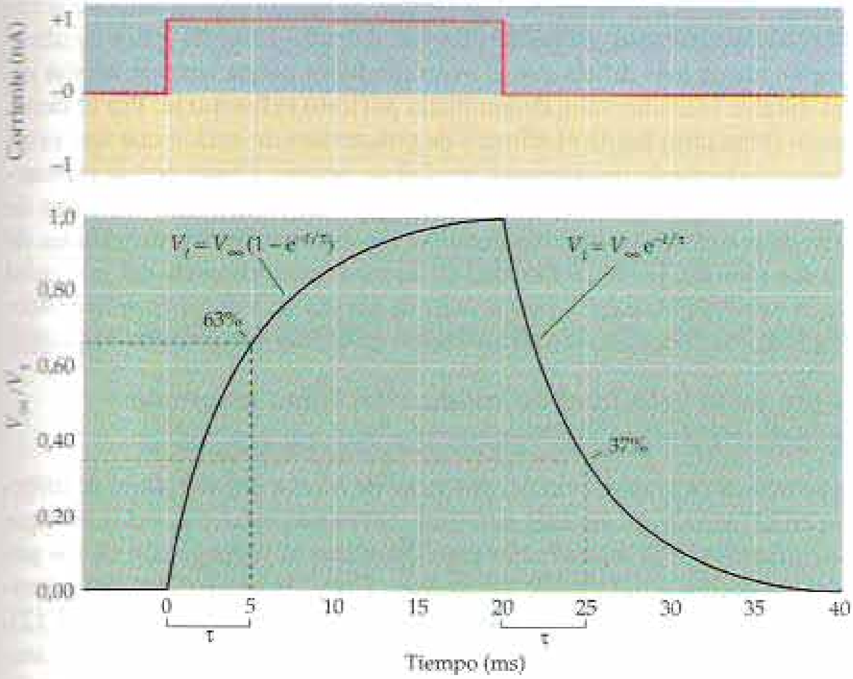
Otra consecuencia importante de las propiedades pasivas de las neuronas es que las corrientes que fluyen a través de una membrana no cambian inmediatamente el potencial de membrana. Por ejemplo, cuando se inyecta un pulso de corriente rectangular en el axón que se muestra en el experimento ilustrado en la figura 3-10A, el potencial de membrana se despolariza con lentitud en algunos milisegundos y luego se repolariza en un curso de tiempo similar cuando el pulso de corriente termina (véase fig. 3-10D). Estas demoras en el cambio del potencial de membrana se deben a que la membrana plasmática se comporta como un capacitor, almacenando la carga inicial que fluye al inicio y al final del pulso de corriente. Para el caso de una célula cuyo potencial de membrana sea espacialmente uniforme, el cambio en el potencial de membrana en cualquier momento, V_t, después de comenzar el flujo de corriente (fig. B) también puede describirse mediante una relación exponencial:

$$V_t = V_\infty(1 - e^{-t/\tau})$$

donde V_∞ es el valor en estado de equilibrio del cambio del potencial de membrana, t es el tiempo después de que comienza el pulso de corriente y τ es la constante del tiempo de la membrana. La constante de tiempo se define así como el tiempo cuando la respuesta de voltaje (V_t) se eleva hasta 1 – (1/e) (o 63%) de V_∞. Una vez que termina el pulso de corriente, el cambio del potencial de membrana también declina



A. Desaparición espacial del potencial de membrana a lo largo de un axón cilíndrico. Un pulso de corriente inyectado en un punto en el axón (0 mm) produce respuestas de voltaje (V_x) que desaparecen exponencialmente con la distancia. La distancia en la que la respuesta de voltaje es 1/e de su valor inicial (V_0) es la constante de longitud l.



B. Cronología de los cambios del potencial producidos en una célula espacialmente uniforme por un pulso de corriente. La elevación y la caída del potencial de membrana (V_t) pueden describirse como funciones exponenciales, donde la constante de tiempo τ define el tiempo requerido para que la respuesta se eleve hasta 1 − (1/e) del valor en estado de equilibrio (V_{∞}), o disminuya hasta 1/e de V_{∞}.

exponencialmente según la relación:

$$V_t = V_{\infty}e^{-t/\tau}$$

Durante esta desintegración, el potencial de membrana retorna a 1/e o V_{∞} en un tiempo igual a τ. Para las células con configuraciones más complejas que el axón de la figura 3-10, los cursos temporales de los cambios en el potencial de membrana no son exponenciales simples, no obstante, dependen de la constante de tiempo de la membrana. Así, la constante de tiempo caracteriza con qué velocidad el flujo de corriente cambia el potencial de membrana. La constante de tiempo de la membrana también depende de las propiedades físicas de la célula nerviosa, específicamente de la resistencia (r_m) y de la capacitancia (c_m) de la membrana plasmática de modo que:

$$\tau = r_m\, c_m$$

Los valores de r_m y c_m dependen, en parte, del tamaño de la neurona, y las células más grandes tienen resistencias más bajas y capacitancias más altas. En general, las células nerviosas pequeñas tienden a presentar constantes de tiempo prolongadas y las células grandes, constantes de tiempo breves.

Bibliografía

HODGKIN, A. L. Y W. A. H. RUSHTON (1938) The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc. R. Soc. Lond. 133: 444-479.

JOHNSTON, D. Y S. M.-S. WU (1995) *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Cambridge, MA: MIT Press.

RALL, W. (1977) Core conductor theory and cable properties of neurons. En *Handbook of Physiology*, Sección 1: *The Nervous System*, vol.1: *Cellular Biology of Neurons*. E. R. Kandel (ed.). Bethesda, MD: American Physiological Society. pp. 39-98.

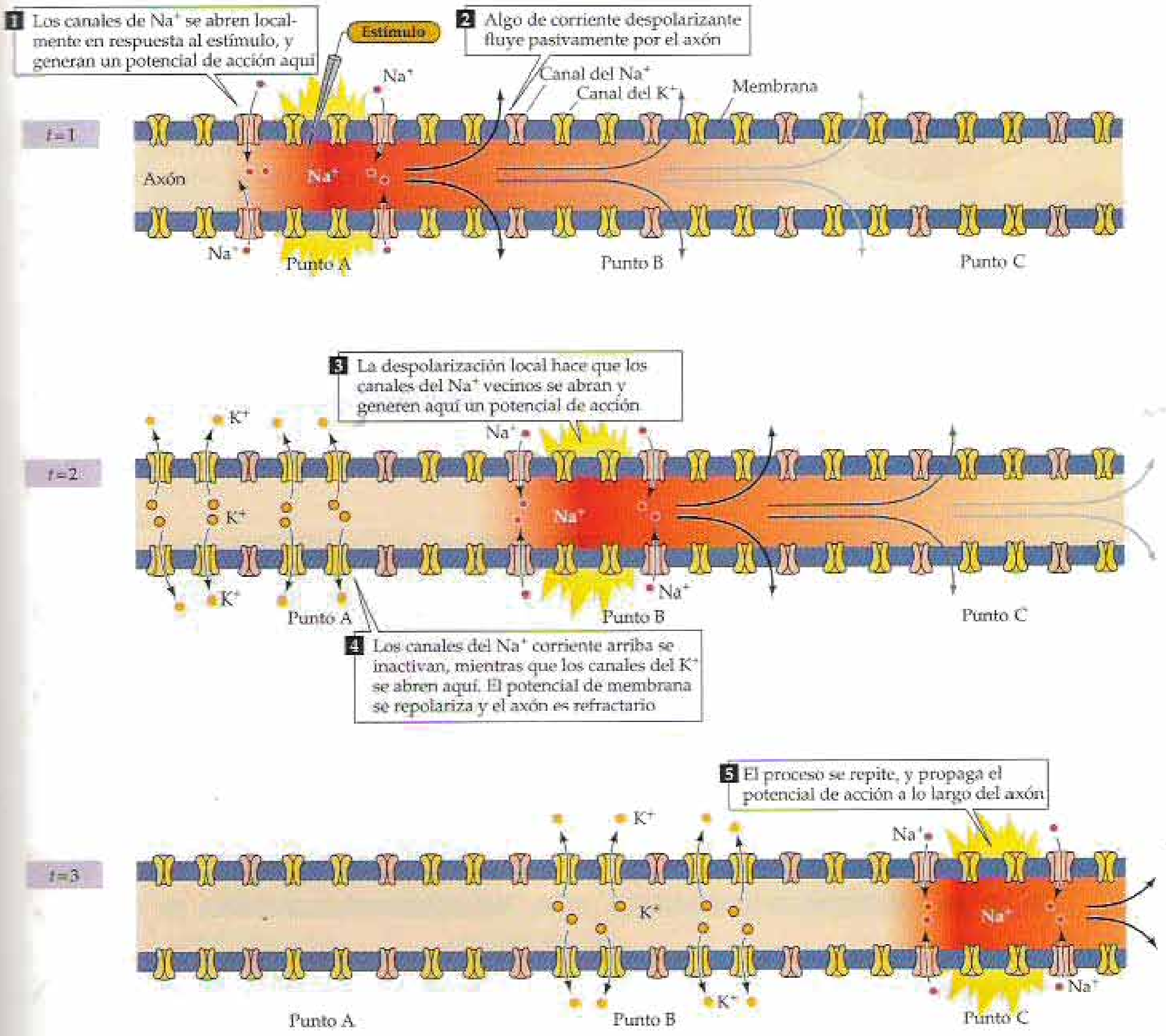
El período refractario

Recuérdese que la despolarización que produce la apertura de los canales del Na+ también genera la activación más lenta de los canales del K+ y la inactivación de los canales del Na+, lo que conduce a la repolarización del potencial de membrana a medida que el potencial de acción se propaga a lo largo de un axón (véase fig. 3-12). Así, el potencial de acción deja inactivos los canales del Na+ y activados los del K+ durante un período breve. Estos cambios transitorios hacen más difícil que el axón produzca potenciales de acción ulteriores durante este intervalo, denominado **período refractario**. Por lo tanto, el período refractario limita el número de potenciales de acción que una célula nerviosa dada puede producir por unidad de tiempo. Como podría esperarse, los diferentes tipos de neuronas tienen distintas frecuencias máximas de descarga de potenciales de acción debido a los distintos tipos y densidades de los canales iónicos. La refractariedad de la membrana después del potencial de acción explica por qué los potenciales de acción no se propagan de manera retrógrada hacia el punto de su iniciación a medida que recorren el axón.

Aumento de la velocidad de conducción como resultado de la mielinización

La velocidad de conducción del potencial de acción limita el flujo de información en el interior del sistema nervioso. No es sorprendente, entonces, que se desarrollaran varios mecanismos para optimizar la propagación de los potenciales de acción a lo largo de los axones. Como la conducción del potencial de acción requiere el flujo pasivo y activo de corriente (véase fig. 3-12), la velocidad de propagación del potencial de acción está determinada por ambos fenómenos. Una manera de mejorar el flujo pasivo de corriente es aumentar el diámetro de un axón, lo que disminuye eficazmente la resistencia interna al flujo pasivo de corriente (véase recuadro C). El aumento consiguiente en la velocidad de conducción del potencial de acción explica presumiblemente por qué los invertebrados, como el calamar, desarrollaron axones gigantes y por qué los axones de conducción rápida en todos los animales tienden a ser más grandes que los axones de conducción lenta.

Otra estrategia para mejorar el flujo pasivo de corriente eléctrica es aislar la membrana axónica, lo que reduce la capacidad de la corriente para escapar del axón, y aumenta así la distancia a lo largo del axón que puede fluir pasivamente una corriente local dada (véase recuadro C). Esta estrategia es evidente en la **mielinización** de los axones, proceso por el cual los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico) envuelven el axón en **mielina**, que está formada por numerosas capas de membrana glial en íntima aposición (fig. 3-13; véase también cap. 1). Al actuar como aislante eléctrico, la mielina acelera mucho la conducción del potencial de acción (fig. 3-14). Por ejemplo, mientras las velocidades de conducción de los axones amielínicos varían entre unos 0,5 y 10 m/s, los axones mielínicos pueden conducir a velocidades de hasta 150 m/s. La razón principal subyacente a este incremento pronunciado en la velocidad es que el proceso prolongado de generación del potencial de acción se desarrolla sólo en ciertos puntos a lo largo del axón, llamados **nodos de Ranvier**, donde hay una brecha en la envoltura de mielina (véase fig. 1-4F). Si se aislara toda la envoltura de un axón, no habría lugar para que la corriente fluyera fuera de él y no se podrían generar los potenciales de acción. A medida que esto sucede, el potencial de acción generado en un nodo de Ranvier



1 Los canales de Na⁺ se abren localmente en respuesta al estímulo, y generan un potencial de acción aquí

2 Algo de corriente despolarizante fluye pasivamente por el axón

3 La despolarización local hace que los canales del Na⁺ vecinos se abran y generen aquí un potencial de acción

4 Los canales del Na⁺ corriente arriba se inactivan, mientras que los canales del K⁺ se abren aquí. El potencial de membrana se repolariza y el axón es refractario

5 El proceso se repite, y propaga el potencial de acción a lo largo del axón

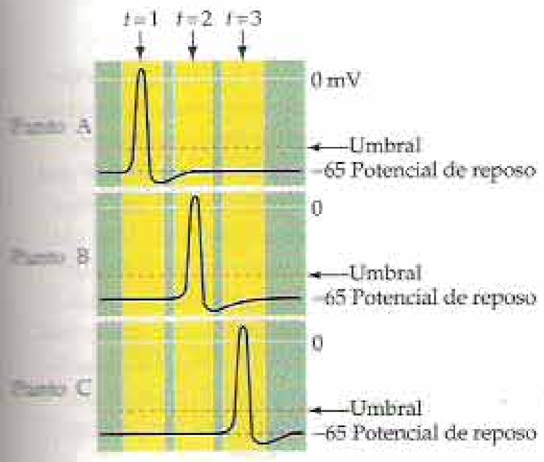
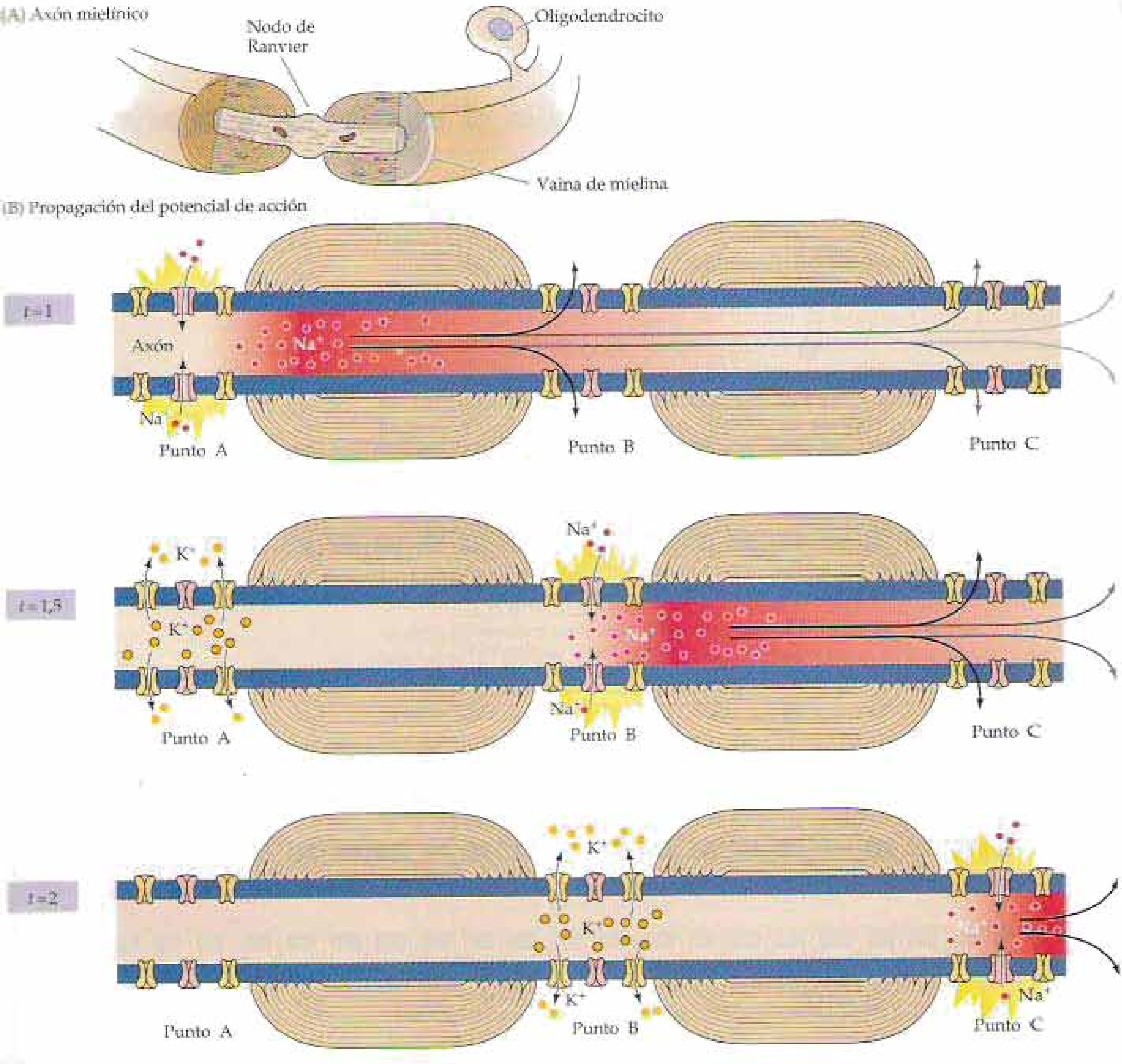


Fig. 3-12. La conducción del potencial de acción requiere tanto flujo de corriente activo como pasivo. La despolarización abre los canales del Na⁺ localmente y produce un potencial de acción en el punto A del axón (tiempo $t = 1$). La corriente resultante hacia el interior fluye pasivamente a lo largo del axón, despolarizando la región adyacente (punto B) del axón. En un momento posterior ($t = 2$), la despolarización de la membrana adyacente abre los canales del Na⁺ en el punto B, lo que provoca la iniciación del potencial de acción en este sitio y una corriente adicional hacia el interior que de nuevo se propaga en forma pasiva hasta un punto adyacente (punto C) más alejado a lo largo del axón. Luego de un tiempo ($t = 3$), el potencial de acción se propaga aun más lejos. Este ciclo continúa a lo largo de todo el axón. Obsérvese que a medida que el potencial de acción se propaga, el potencial de membrana se repolariza debido a la apertura de los canales del K⁺ y la inactivación de los canales del Na⁺, y deja una "estela" de refractariedad por detrás del potencial de acción que impide su propagación retrógrada (panel 4). El panel a la izquierda de la leyenda de esta figura muestra el curso temporal de los cambios del potencial de membrana en los puntos indicados.


(A) Axón mielínico
Nodo de Ranvier
Oligodendrocito
Vaina de mielina
(B) Propagación del potencial de acción
t=1
Axón
Na⁺
Na⁺
Punto A
Punto B
Punto C
t=1,5
K⁺
K⁺
Na⁺
Na⁺
Na⁺
Punto A
Punto B
Punto C
t=2
K⁺
K⁺
K⁺
Na⁺
Punto A
Punto B
Punto C

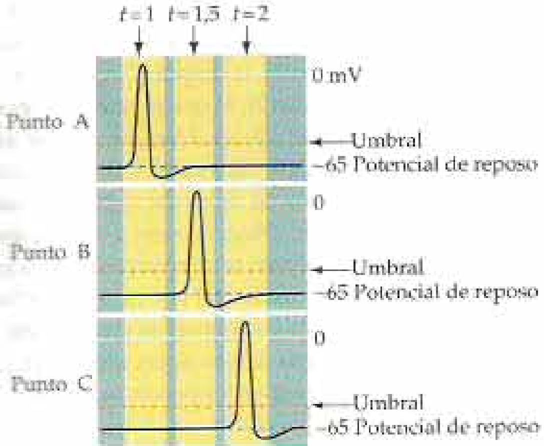


Fig. 3-13. Conducción saltatoria del potencial de acción a lo largo de un axón mielínico. **A.** Diagrama de un axón mielínico. **B.** La corriente local en respuesta a la iniciación del potencial de acción en un sitio particular fluye localmente, como sucede en la figura 3-12. Sin embargo, la presencia de mielina impide que la corriente local escape a través de la membrana internodal; por lo tanto, fluye más allá a lo largo del axón de lo que lo haría en ausencia de mielina. Más aún, los canales del Na^+ con puerta de voltaje sólo están presentes en los nodos de Ranvier (los canales del K^+ están presentes en los nodos de algunas neuronas, pero no en otras). Esta disposición indica que la generación de corrientes activas de Na^+ con puertas de voltaje sólo deben desarrollarse en estas regiones amielínicas. El resultado es un aumento muy grande de la velocidad de conducción del potencial de acción. El panel de la izquierda muestra el curso temporal de los cambios del potencial de membrana en los puntos indicados.

produce corriente que fluye pasivamente en el interior del segmento mielínico hasta que alcanza el nodo siguiente. Este flujo local de corriente genera entonces un potencial de acción en el segmento vecino y el ciclo se repite por toda la longitud del axón. Dado que la corriente fluye a través de la membrana neuronal sólo en los nodos (véase fig. 3-13), este tipo de propagación se denomina **saltatoria**, lo que indica que el potencial de acción salta de nodo a nodo. No es sorprendente que la pérdida de mielina, como se observa en las enfermedades como la esclerosis múltiple, produzca distintos problemas neurológicos graves (recuadro D).

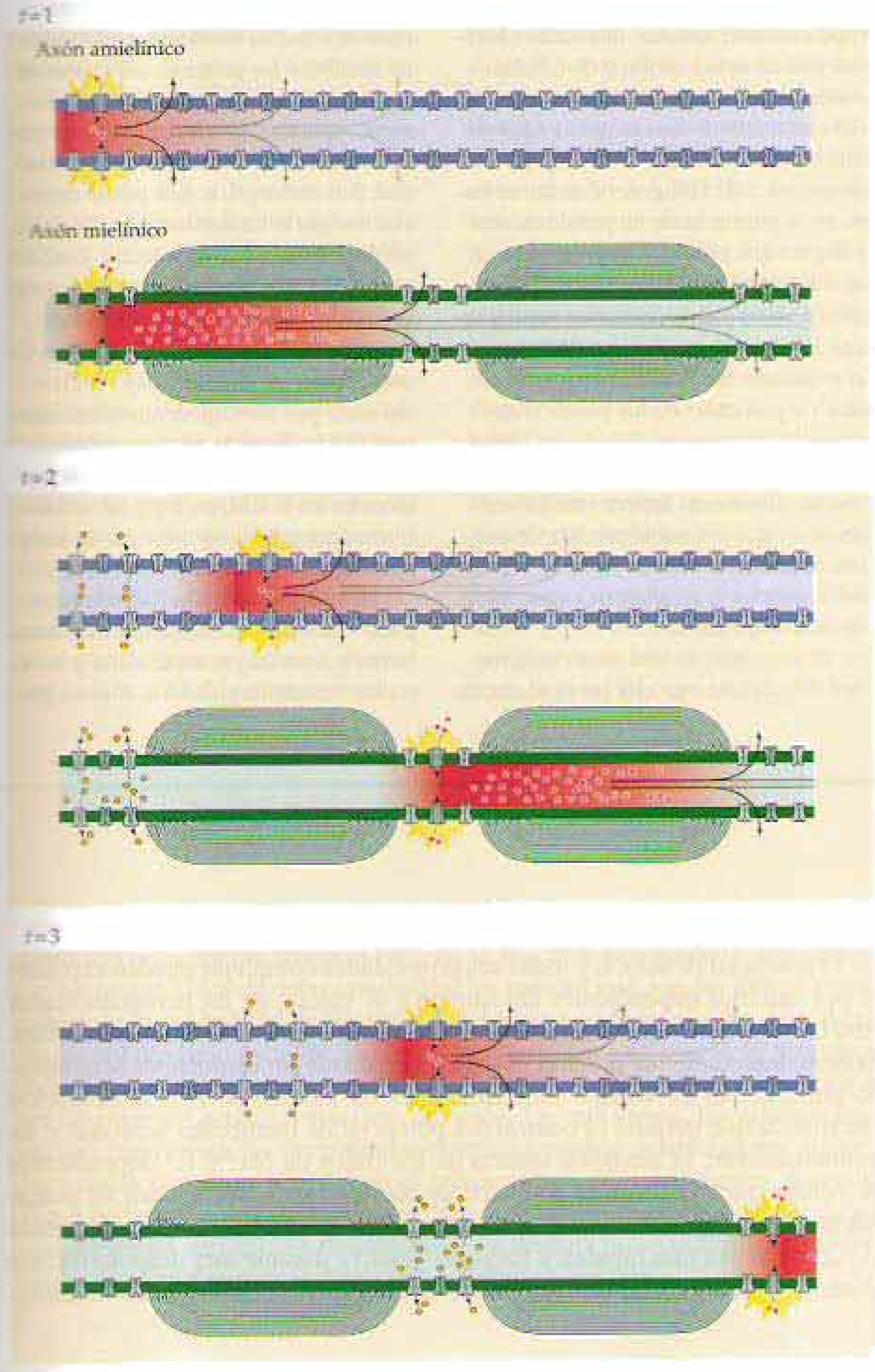


Fig. 3-14. Comparación de la velocidad de conducción del potencial de acción en axones amielínicos (arriba) y mielínicos (abajo).

Recuadro D

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por distintos problemas clínicos que surgen de numerosas regiones de desmielinización e inflamación a lo largo de las vías axónicas. El trastorno comúnmente comienza entre los 20 y los 40 años, se caracteriza por el inicio brusco de déficit neurológicos que en los casos típicos persisten durante días o semanas y luego remiten. El curso clínico varía desde los pacientes que no tienen ninguna pérdida neurológica persistente, algunos de los cuales experimentan sólo exacerbaciones ocasionales con ulterioridad hasta otros que se deterioran en forma progresiva como resultado de la afectación extensa e incesante del sistema nervioso central.

Los signos y síntomas de EM están determinados por la localización de las regiones afectadas. Son en particular frecuentes la ceguera monocular (debida a lesiones del nervio óptico), la debilidad motora o la parálisis (debidas a lesiones de los tractos corticoespinales), sensaciones somáticas anormales (debidas a lesiones de las vías somatosensitivas, a menudo en las columnas posteriores), diplopía (debida a lesiones del fascículo longitudinal medial) y mareos (por lesiones de las vías vestibulares). A menudo se presentan anomalías en el líquido cefalorraquídeo, que suele contener una cantidad anormal de células asociada con inflamación y un aumento del contenido de anticuerpos (signo de una respuesta inmune alterada). El diagnóstico de EM generalmente se basa en la presencia de un problema neurológico que remite y luego retorna en un sitio no relacionado. La confirmación a veces puede obtenerse mediante una resonancia magnética (RM) o por la evidencia funcional de lesiones en una vía particular en los potenciales evocados anormales. El sello histológico de la EM en el examen post mortem son las numerosas lesiones en diferentes sitios que muestran pérdida de mielina asociada con infiltración de células inflamatorias y, en algunos casos, pérdida de axones en sí.

El concepto de EM como enfermedad desmielinizante está profundamente introducido en la literatura clínica, aunque se sabe poco con precisión acerca de qué modo la desmielinización se traduce en déficit funcionales. La pérdida de la vaina de mielina que rodea muchos axones indudablemente compromete la conducción de los potenciales de acción, y los patrones anormales de conducción nerviosa que presumiblemente aparecen producen la mayor parte de los déficit clínicos en la enfermedad. Sin embargo, la EM puede tener efectos que se extienden más allá de la pérdida de la vaina de mielina. Está claro que algunos axones en realidad están destruidos, quizá como resultado de procesos inflamatorios en la mielina suprayacente, pérdida de apoyo trófico del axón por los oligodendrocitos o ambos. Por lo tanto, la pérdida axónica también contribuye con los déficit funcionales en la EM, en especial en las formas progresivas y crónicas de la enfermedad.

La causa final de la EM aún está poco clara. Es indudable que el sistema inmune contribuye con el daño y las terapias inmunorreguladoras nuevas pro-

Resumen

El potencial de acción y todas sus propiedades complejas pueden explicarse por cambios dependientes del tiempo y el voltaje en las permeabilidades para el Na^+ y el K^+ de las membranas neuronales. Esta conclusión deriva fundamentalmente de las pruebas obtenidas mediante un dispositivo denominado pinzamiento de voltaje. Esta técnica es un método de retroalimentación electrónica que permite el control del potencial de membrana neuronal y, simultáneamente, la medición directa de los flujos de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje que producen el potencial de acción. Los experimentos de pinzamiento de voltaje muestran que una elevación transitoria en la conductancia al Na^+ se activa con rapidez y luego se inactiva durante una despolarización sostenida del potencial de membrana. Estos experimentos también demuesporcionan beneficios sustentables a muchos pacientes. No se sabe con precisión de qué modo el sistema inmune se activa para producir la lesión. La hipótesis más popular es que la EM es una enfermedad autoinmune (esto es, una enfermedad en la que el sistema inmune ataca los propios componentes del cuerpo). La posibilidd de que la inmunización de animales de experimentación con cualquiera de varios componentes moleculares de la vaina de mielina induzca una enfermedad desmielinizante (llamada encefalomielitis alérgica experimental) muestra que un ataque autoinmune sobre la membrana de la mielina es suficiente como para producir un cuadro similar a la EM. Una explicación posible de la enfermedad humana es que un individuo con susceptibilidad genética se infecta transitoriamente (p. ej., por una enfermedad viral menor) por un microorganismo que expresa una molécula estructuralmente similar a un componente de la mielina. Se monta una respuesta inmune a este antígeno para atacar al invasor, pero la falla del sistema inmune para discriminar entre la proteína extraña y la propia conduce a la destrucción de la mielina por otra parte normal, un escenario que se observa en ratones infectados por el virus de Theiler.

Una hipótesis alternativa es que la EM es causada por una infección persistente por un virus u otro microorganismo. En esta interpretación los esfuerzos en curso del sistema inmune para desembarazarse del patógeno producen el daño de la mielina. La paraparesia espástica tropical proporciona un precedente para esta idea. Este trastorno es una enfermedad caracterizada por la progresión gradual de debilidad de las piernas y deterioro del control de la función vesical asociados con hiperreflexia osteotendinosa y un signo de Babinski positivo (véase cap. 16). Este cuadro clínico es similar al de la EM rápidamente evolutiva. Se sabe que la paraparesia espástica tropical se produce por la infección persistente por un retrovirus (virus linfocitotrópico T humano-1). No obstante este precedente, la hipótesis de la infección viral persistente para la EM requiere una demostración poco ambigua de la presencia de un virus. A pesar de las comunicaciones periódicas de un virus asociado con EM, aún no hay evidencia convincente. En resumen, la EM todavía es un desafío clínico desalentador.

Bibliografía

Adams, R. D. y M. Victor (2001) *Principles of Neurology*, 7ª ed. New York: McGraw-Hill, pp. 954-982.

Miller, D. H. y otros 9 (2003) A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 348: 15-23.

Zanvil, S. S. y L. Steinman (2003) Diverse targets for intervention during inflammatory and neurodegenerative phases of multiple sclerosis. Neuron 38: 685-688.

tran una elevación en la conductancia al K^+ que se activa en forma tardía y, al contrario de la conductancia al Na^+, no se inactiva. Los modelos matemáticos de las propiedades de estas conductancias indican que son las únicas responsables de la producción de los potenciales todo o nada en el axón del calamar. En virtud del flujo local de corriente, los potenciales de acción se propagan a lo largo de los axones de las neuronas iniciados por el gradiente de voltaje entre las regiones activas e inactivas del axón. De esta forma, los potenciales de acción compensan las propiedades eléctricas pasivas relativamente malas de las células nerviosas y permiten el señalamiento neural en largas distancias. Estos hallazgos electrofisiológicos clásicos proporcionan una base sólida para considerar las variaciones funcionales y finalmente moleculares sobre el señalamiento neural que se analizan en el capítulo siguiente.

Lecturas adicionales

Revisiones

Armstrong, C. M. y B. Hille (1988) voltage-gated ion channels and electrical excitability. Neuron 20:371-80.

Neher, E. (1992) Ion channels for communication between and within cells. Science 256:498-502.

Artículos originales importantes

Armstrong, C. M. y Binstock (1965) Anomalous rectification in the squid giant axon injected with tetraethylammnonium chloride. J. Gen. Physiol. 48: 859-872.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952a) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. 116:449-472.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952b) The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. 116:473-496.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952c) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. 116:497-506.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952d) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. 116: 507-544.

Hodgkin, A. L. y W. A. H. Rushton (1938) The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc. R. Soc. Lond. 133: 444-479.

Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley y B. Katz (1952) Measurements of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. 116: 424-448.

Moore, J. W., P. Blaustein, N. C. Anderson y T. Narahashi (1967) Basis of tetrodotoxin's selectivity in blockage of squid axons. J. Gen. Physiol. 50:1401-1411.

Libros

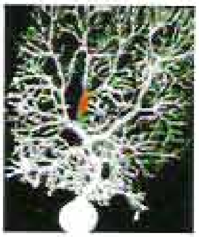
Aidley, D. J. y P. R. Stanfield (1996) *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge: Cambridge University Press.

Hille, B. (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Johnston, D. y S. M. S. Wu (1995) *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Cambridge, MA: MIT Press.

Junge, D. (1992) *Nerve and Muscle Excitation*, 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Capítulo 4



Canales y transportadores

Aspectos generales

La generación de señales eléctricas en las neuronas requiere que las membranas plasmáticas establezcan gradientes de concentración de iones específicos y que estas membranas sufran cambios rápidos y selectivos en su permeabilidad a estos iones. Las proteínas de la membrana que crean y mantienen los gradientes iónicos se denominan transportadores de membrana, mientras que otras proteínas llamadas canales iónicos dan origen a cambios selectivos en la permeabilidad a los iones. Como su nombre lo indica, los canales iónicos son proteínas transmembrana que contienen una estructura especializada, llamada poro, que permite que iones particulares crucen la membrana neuronal. Algunos de estos canales también contienen otras estructuras que son sensibles al potencial eléctrico a través de la membrana. Estos canales con puerta de voltaje se abren o cierran en respuesta a la magnitud del potencial de membrana, lo que permite que la permeabilidad de la membrana esté regulada por los cambios de este potencial. Otros tipos de canales iónicos son abiertos por señales químicas extracelulares como los neurotransmisores, y algunos por señales intracelulares como segundos mensajeros. Otros incluso responden a estímulos mecánicos, cambios de temperatura o una combinación de estos efectos. Muchos tipos de canales iónicos han sido caracterizados recientemente, tanto a nivel genético como proteico, lo que condujo a la identificación de gran cantidad de subtipos de canales iónicos que se expresan de modo diferente en las células neuronales y no neuronales. El patrón de expresión específico de los canales iónicos en cada tipo celular puede generar un amplio espectro de características eléctricas. Al contrario de los canales iónicos, los transportadores activos son proteínas de membrana que producen y mantienen los gradientes de concentración de los iones. La más importante es la bomba de Na^+, que hidroliza el ATP para regular las concentraciones intracelulares tanto de Na^+ como de K^+. Otros transportadores activos producen gradientes de concentración para la gama completa de iones fisiológicamente importantes, que incluyen Cl^-, Ca^{2+} e H^+. Desde la perspectiva de la señalización eléctrica, los transportadores activos y los canales iónicos son complementarios: los transportadores crean los gradientes de concentración que ayudan a impulsar flujos iónicos a través de los canales iónicos abiertos, generando así señales eléctricas.

Canales iónicos que participan en los potenciales de acción

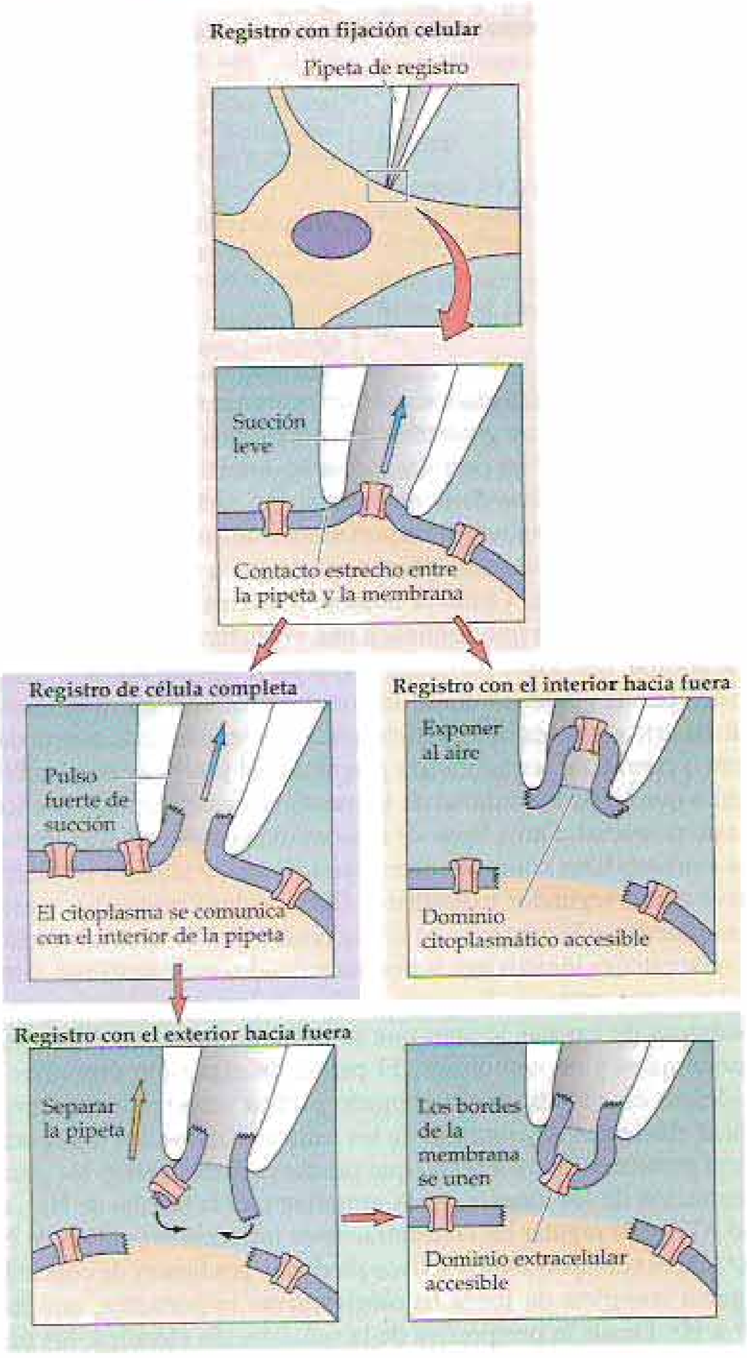
Si bien Hodgkin y Huxley no tenían ningún conocimiento de la naturaleza física de los mecanismos de conductancia subyacentes a los potenciales de acción, propusieron la idea de que las membranas de las células nerviosas contienen canales que permiten el pasaje selectivo de los iones de un lado al otro (véase cap. 3). Sobre la base de las conductancias y las corrientes iónicas me-

Recuadro A

Método de pinzamiento zonal de membrana

A raíz de la invención del método de pinzamiento zonal en la década de 1970 surgió gran cantidad de información acerca de los canales iónicos. Esta técnica se basa en una idea muy simple. Se utiliza una pipeta de vidrio con un orificio muy pequeño para lograr un contacto estrecho con un área pequeña, o zona, de membrana neuronal. Después de succionar con suavidad a través de la pipeta, la conexión entre la pipeta y la membrana se torna tan fuerte que ningún ión puede filtrarse entre ambas. Por lo tanto, todos los iones que fluyen cuando se abre un único canal iónico deben ingresar a la pipeta. La corriente eléctrica resultante, aunque pequeña, puede medirse con un amplificador electrónico ultrasensible conectado a la pipeta. Sobre la base de la configuración de la zona implicada, esta disposición se denomina habitualmente *método de registro de pinzamiento zonal con fijación a la célula*. Como sucede con el método convencional de pinzamiento de voltaje, el método de pinzamiento de parche permite el control experimental del potencial de membrana para caracterizar la dependencia de voltaje de las corrientes de la membrana.

Si bien la capacidad para registrar las corrientes que fluyen a través de los canales iónicos únicos es una ventaja importante del método de pinzamiento zonal con fijación a la célula, se ha observado que algunas modificaciones técnicas menores ofrecen aun otras ventajas. Por ejemplo, si se secciona la zona de la membrana en el interior de la pipeta aplicando brevemente una succión fuerte, se produce una comunicación entre el interior de la pipeta y el citoplasma de la célula. Esta disposición permite efectuar mediciones de potenciales eléctricos y corrientes desde toda la célula y por lo tanto se denomina *método de registro de célula completa*. La configuración de célula completa también permite el intercambio por difusión entre la pipeta y el citoplasma, lo que produce una forma conveniente de inyectar de manera secto-


Registro con fijación celular
Pipeta de registro
Succión leve
Contacto estrecho entre la pipeta y la membrana
Registro de célula completa
Pulso fuerte de succión
El citoplasma se comunica con el interior de la pipeta
Registro con el interior hacia fuera
Exponer al aire
Dominio citoplasmático accesible
Registro con el exterior hacia fuera
Separar la pipeta
Los bordes de la membrana se unen
Dominio extracelular accesible

Cuatro configuraciones en las mediciones del pinzamiento zonal de membrana de las corrientes iónicas.

rial sustancias en el interior de una célula.

Otras dos variantes del método de pinzamiento zonal se originan en el hallazgo de que una vez formado un sellado ajustado entre la membrana y la pipeta de vidrio, pequeños trozos de membrana pueden ser separados de la célula sin interrumpir el sellado; esto proporciona una preparación que está libre de las complicaciones impuestas por el resto de la célula. Si se separa simplemente la pipeta que se utiliza en la preparación con fijación de la célula, se produce una pequeña vesícula de membrana que queda fijada a la pipeta. Al exponer la punta de la pipeta al aire, la vesícula se abre para dar una pequeña zona de la membrana con su (ex) superficie intracelular expuesta. Esta disposición, denominada configuración de registro zonal con el interior hacia fuera, permite la medición de las corrientes de canal único con el beneficio agregado de hacer posible el cambio del medio al cual está expuesta la superficie intracelular de la membrana. Por lo tanto, la configuración con el interior hacia fuera es particularmente útil cuando se estudia la influencia de las moléculas intracelulares sobre la función de los canales iónicos. Como alternativa, si se separa la pipeta mientras se encuentra en la preparación de célula completa, se produce una zona de membrana que tiene su superficie extracelular expuesta. Esta disposición, denominada configuración de registro con el exterior hacia fuera, es óptima para estudiar cómo la actividad de los canales es influida por las señales químicas extracelulares, como los neurotransmisores (véase cap. 5). Esta gama de configuraciones posibles convierte al método de pinzamiento zonal de membrana en una técnica extraordinariamente versátil para el estudio de la función de los canales iónicos.

Bibliografía

HAMILL, O. P., A. MARTY, E. NEHER, B. SAKMANN Y F. J. SIGWORTH (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflügers Arch. 391: 85-100.

LEVIS, R. A. Y J. L. RAE (1998) Low-noise patch-clamp techniques. Meth. Enzym. 293: 218-266.

SIGWORTH, F. J. (1986) The patch clamp is more useful than anyone had expected. Fed. Proc. 45: 2673-2677.

didas en experimentos de pinzamiento de voltaje, los canales postulados debían tener varias propiedades. Primero, como las corrientes iónicas son muy grandes, los canales debían ser capaces de permitir que los iones atravesaran las membranas con velocidades altas. Segundo, como las corrientes iónicas dependen del gradiente electroquímico a través de la membrana, los canales deberían utilizar estos gradientes. Tercero, dado que el Na^+ y el K^+ fluyen a través de la membrana en forma independiente uno del otro, los diferentes tipos de canales deberían ser capaces de discriminar entre Na^+ y K^+, permitiendo que sólo uno de estos iones fluya a través de la membrana en las condiciones pertinentes. Por último, dado que las conductancias son dependientes de voltaje, los canales deberían ser capaces de sensar el voltaje a través de la membrana y abrirse sólo cuando el voltaje alcanza niveles apropiados. Aunque en la década de 1950 este concepto de los canales era altamente especulativo, las investigaciones ulteriores establecieron que, más allá de ninguna duda, las proteínas transmembrana llamadas canales iónicos sensibles al voltaje en efecto existen y son responsables de todos los fenómenos de conductancia iónica descritos en el capítulo 3.

La primera prueba directa de la presencia de canales selectivos para iones y sensibles al voltaje en las membranas de las células nerviosas provino de mediciones de las corrientes iónicas que fluyen a través de canales iónicos individuales. El poder de resolución del aparato de pinzamiento de voltaje uti-

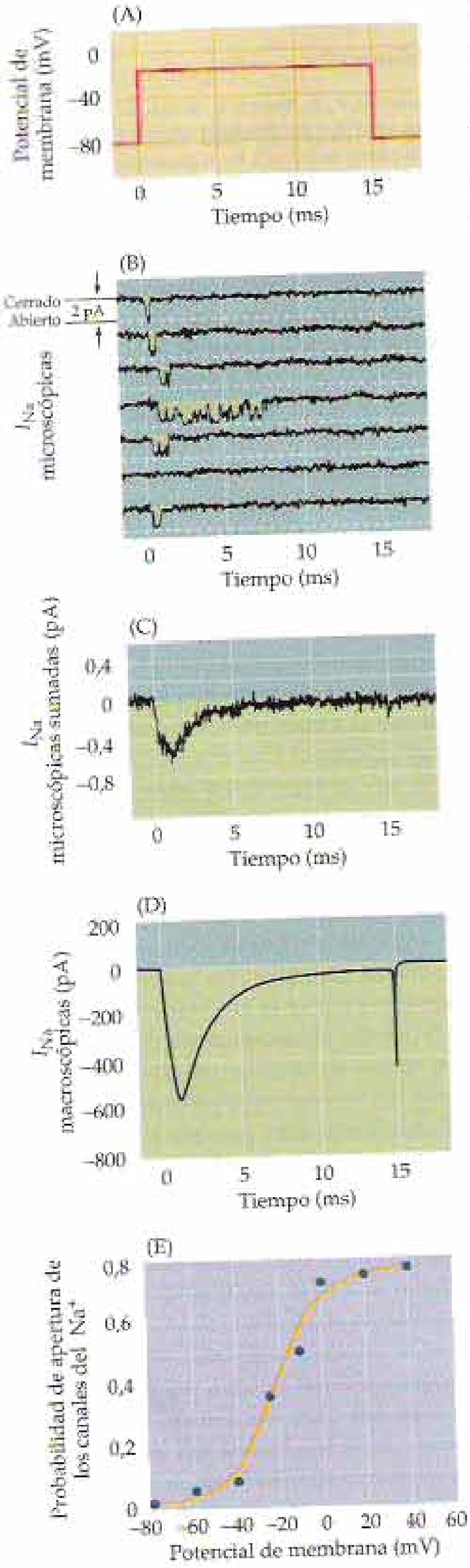


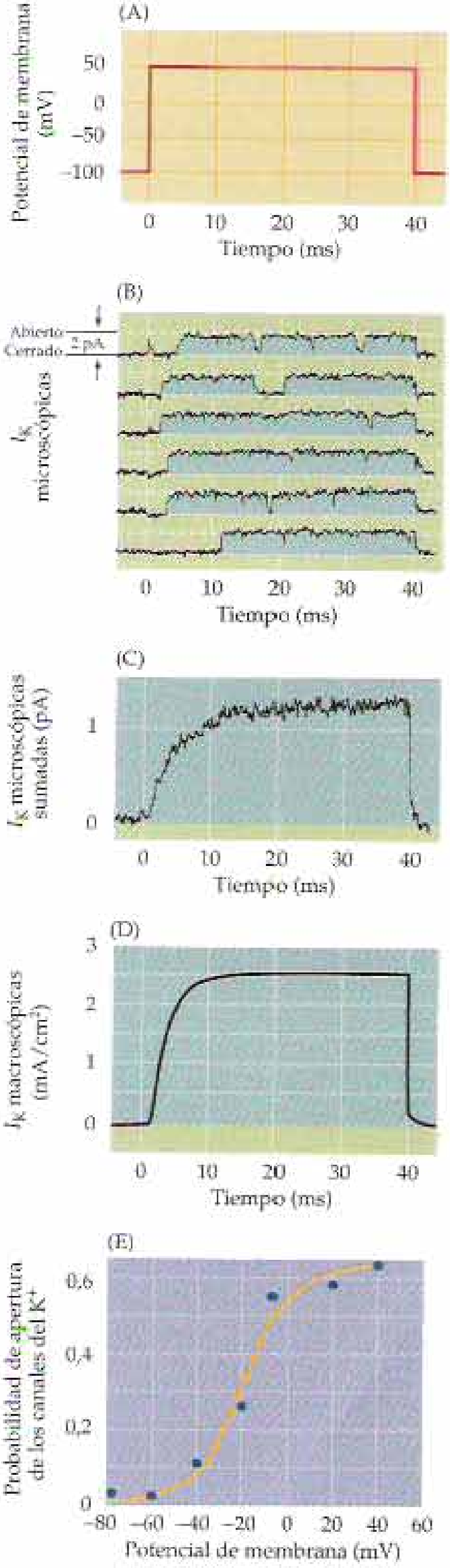
Fig. 4-1. Mediciones con el método de pinzamiento zonal de membrana de las corrientes iónicas que fluyen a través de canales únicos del Na^+ en un axón gigante del calamar. En estos experimentos, se aplicó Cs^+ al axón para bloquear los canales del K^+ con puerta de voltaje. Los pulsos de voltaje despolarizantes (**A**) aplicados en un parche de membrana que contenía un único canal del Na^+ dan por resultado corrientes breves (**B**, deflexiones hacia abajo) en los siete registros sucesivos de corriente de membrana (I_{Na}). **C.** La suma de muchos de estos registros de corriente muestra que la mayoría de los canales se abren en los primeros 1 o 2 ms, después de lo cual la probabilidad de apertura de los canales disminuye debido a la inactivación de los canales. **D.** Una corriente macroscópica medida desde otro axón muestra la estrecha correlación entre los cursos temporales de las corrientes microscópicas y macroscópicas de Na^+. **E.** La probabilidad de apertura de un canal del Na^+ depende del potencial de membrana, y aumenta a medida que la membrana se despolariza. (B, C, tomados de Bezanilla y Correa, 1995; D, tomado de Vandenburg y Bezanilla, 1991; E, tomado de Correa y Bezanilla, 1994.)

lizado por Hodgkin y Huxley sólo alcanzaba para medir la corriente *agregada* resultante del flujo de iones a través de muchos miles de canales. Erwin Enher y Bert Sakmann en 1976 diseñaron una técnica capaz de medir las corrientes que fluyen a través de canales únicos en el Max Planck Institute en Goettingen. Esta técnica notable, llamada pinzamiento zonal de membrana (recuadro A), revolucionó el estudio de las corrientes de la membrana. En particular, el método del pinzamiento zonal proporcionó el medio para evaluar directamente las hipótesis de Hodgkin y Huxley acerca de las características de los canales iónicos.

Las corrientes que fluyen a través de los canales de Na^+ se examinan mejor en circunstancias experimentales que impiden el flujo de corriente a través de otros canales de la membrana (p. ej., canales del K^+). En estas condiciones, la despolarización de una zona de la membrana de un axón gigante de calamar produce el flujo de diminutas corrientes hacia el interior, pero sólo en ocasiones (fig. 4-1). La intensidad de estas corrientes es minúscula, aproximadamente 1-2 pA (es decir, 10^{-12} amperios), varias órdenes de magnitud más pequeña que la de corrientes de Na^+ medidas mediante pinzamiento de voltaje en la totalidad del axón. Las corrientes que fluyen a través de los canales únicos se denominan **corrientes microscópicas** para distinguirlas de las **corrientes macroscópicas** que fluyen a través de gran cantidad de canales distribuidos en una región mucho más extensa de la superficie de la membrana. Aunque, por cierto, las corrientes microscópicas son pequeñas, una corriente de 1 pA refleja el flujo de miles de iones por milisegundo. Por lo tanto, según se predijo, un canal único puede dejar pasar muchos iones a través de la membrana en un período muy corto.

Varias observaciones prueban además que las corrientes microscópicas que se muestran en la figura 4-1B se deben a la apertura de canales únicos de Na^+ activados por voltaje. Primero, las corrientes son transmitidas por el Na^+; por tanto, están dirigidas hacia el interior cuando el potencial de membrana es más negativo que el E_{Na}, invierten su polaridad en el E_{Na} y se dirigen hacia fuera con los potenciales más positivos, y se reducen en tamaño cuando la concentración de Na^+ del medio externo está disminuida. Este comportamiento es exactamente paralelo al de las corrientes macroscópicas descritas en el capítulo 3. Segundo, los canales tienen un curso temporal de apertura, cierre e inactivación que se equipara a la cinética de las corrientes macroscó-

Fig. 4-2. Mediciones con el método de pinzamiento zonal de membrana de las corrientes iónicas que fluyen a través de canales únicos del K⁺ en un axón gigante del calamar. En estos experimentos, se aplicó tetrodotoxina al axón para bloquear los canales del Na⁺ con puerta de voltaje. Los pulsos de voltaje despolarizantes (**A**) aplicados en una zona de la membrana que contenía un único canal del K⁺ dan por resultado corrientes breves (**B**, deflexiones hacia arriba) siempre que el canal se abre. **C.** La suma de estos registros de corriente muestra que la mayoría de los canales se abren con una demora, pero se mantienen abiertos mientras dure la despolarización. **D.** Una corriente macroscópica medida desde otro axón muestra la correlación entre los cursos temporales de las corrientes microscópicas y macroscópicas de K⁺. **E.** La probabilidad de apertura de un canal del K⁺ depende del potencial de membrana, y aumenta a medida que la membrana se despolariza. (B y C, tomados de Augustine y Bezanilla, en Hille, 1992; D, tomado de Augustine y Bezanilla, 1990; E, tomado de Perozo y col., 1991.)



picas de Na⁺. Esta correspondencia es difícil de apreciar en la medición de las corrientes microscópicas que fluyen a través de un único canal abierto, porque los canales individuales se abren y cierran en forma estocástica (aleatoria), como puede observarse en los trazados individuales de la figura 4-1B. Sin embargo, la despolarización repetida del potencial de membrana hace que cada canal del Na⁺ se abra y cierre varias veces. Cuando se promedian todas las respuestas de corriente a una gran cantidad de estos estímulos, la respuesta colectiva tiene un curso temporal que se parece mucho a la corriente macroscópica de Na⁺ (fig. 4-1C). En particular, los canales se abren principalmente al inicio de una despolarización prolongada, lo que muestra que después se inactivan, como lo predice la corriente macroscópica de Na⁺ (compárense figs. 4-1C y 4-1D). Tercero, la apertura y el cierre de los canales son voltaje-dependientes; por lo tanto, los canales se cierran a −80 mV pero se abren cuando el potencial de membrana está despolarizado. De hecho, la probabilidad de que cualquier canal dado se abra varía con el potencial de membrana (fig. 4-1E), nuevamente como se predice a partir de la conductancia macroscópica al Na⁺ (véase fig. 3-7). Por último, la tetrodotoxina, que bloquea la corriente macroscópica de Na⁺ (véase recuadro C), también bloquea las corrientes microscópicas de Na⁺. Tomados en conjunto, estos resultados muestran que la corriente macroscópica de Na⁺ medida por Hodgkin y Huxley surge efectivamente de la sumatoria de muchos miles de corrientes macroscópicas de Na⁺, donde cada una representa la apertura de un canal único de Na⁺ sensible al voltaje.

Los experimentos de pinzamiento zonal de membrana también han puesto en evidencia las propiedades de los canales responsables de las corrientes macroscópicas de K⁺ asociadas con los potenciales de acción. Cuando el potencial de membrana se despolariza (fig. 4-2A), las corrientes microscópicas hacia el exterior (fig. 4-2B) pueden ser observadas en condiciones que bloquean los canales del Na⁺. Estas corrientes microscópicas hacia el exterior muestran todas las características esperadas en las corrientes que fluyen a través de canales del K⁺ relacionados con los potenciales de acción. Por lo tanto, ni las corrientes microscópicas (fig. 4-2C), ni sus análogas macroscópicas (fig. 4-2D) se inactivan durante las despolarizaciones breves. Además, estas corrientes de canal único son sensibles a manipulaciones iónicas y fármacos que afectan las corrientes macroscópicas de K⁺ y, al igual que las corrientes macroscópicas de K⁺, son dependientes de voltaje (fig. 4-2E). Estos indicios muestran que las corrientes macroscópicas de K^+ asociadas con los potenciales de acción surgen de la apertura de muchos canales del K^+ sensibles al voltaje.

En resumen, el pinzamiento zonal de membrana ha permitido la observación directa de las corrientes iónicas microscópicas que fluyen a través de canales iónicos únicos, lo que confirma que los canales del Na^+ y del K^+ sensibles al voltaje son responsables de las conductancias y corrientes macroscópicas que subyacen al potencial de acción. Las mediciones del comportamiento de canales iónicos únicos también han proporcionado algunas ideas sobre los atributos moleculares de estos canales. Por ejemplo, los estudios de canal único muestran que la membrana del axón del calamar contiene por lo menos dos tipos de canales: uno selectivamente permeable al Na^+ y otro selectivamente permeable al K^+. Los dos tipos de canales tienen una **compuerta de voltaje**, lo que indica que su apertura está condicionada por el potencial de membrana (fig. 4-3). En ambos, la despolarización aumenta la probabilidad de apertura del canal, mientras que la hiperpolarización los cierra (véanse figs. 4-1E y 4-2E). Por lo tanto, ambos tipos de canales deben tener un **sensor de voltaje** que detecte el potencial a través de la membrana (fig. 4-3). Sin embargo, estos canales difieren en aspectos importantes. Además de sus diferentes selectividades iónicas, la despolarización también inactiva el canal del Na^+ pero no el canal del K^+, y hace que los canales del Na^+ pasen a un estado no conductor. Por lo tanto, el canal del Na^+ debe tener otro mecanismo molecular responsable de **inactivación**. Y según se espera a partir del comportamiento macroscópico de las corrientes de Na^+ y de K^+ descritas en el capítulo 3, difieren las propiedades cinéticas de las puertas de los dos canales. Esta información sobre la fisiología de los canales únicos establece el camino para estudios ulteriores de la diversidad molecular de los canales iónicos en distintos tipos celulares, y de sus características funcionales detalladas.

Diversidad de los canales iónicos

Los estudios de genética molecular, junto con el método de pinzamiento zonal de membrana y otras técnicas, han conducido a muchos adelantos adicionales en la comprensión de los canales iónicos. En la actualidad, se han identificado y clonado algunos genes que codifican los canales del Na^+ y del K^+, y muchos otros tipos de canales. Un hecho sorprendente que ha surgido a partir de estos estudios moleculares es la diversidad de genes que codifican para canales iónicos. Actualmente se han descubierto más de 100 genes de canales iónicos, cantidad que no pudo haber sido anticipada a partir de los primeros estudios de la función de los canales iónicos. Para comprender la importancia funcional de estos múltiples genes de canales iónicos, los canales pueden ser expresados selectivamente en sistemas experimentales bien definidos, como en células cultivadas u ovocitos de ranas (recuadro B), y luego estudiados con pinzamiento zonal de membrana y otras técnicas fisiológicas. Estos estudios han observado muchos canales con puerta de voltaje que responden al potencial de membrana de forma muy similar a los canales del Na^+ y del K^+ que subyacen al potencial de acción. Sin embargo, otros canales están regulados por señales químicas que se unen a dominios extracelulares o intracelulares sobre estas proteínas y no son sensibles al voltaje de la membrana. Incluso otros son sensibles al desplazamiento mecánico o a cambios en la temperatura.

Para aumentar esta diversidad de los canales iónicos hay algunos mecanismos que pueden producir tipos funcionalmente diferentes de canales iónicos a partir de un solo gen. Los genes de los canales iónicos contienen algunas

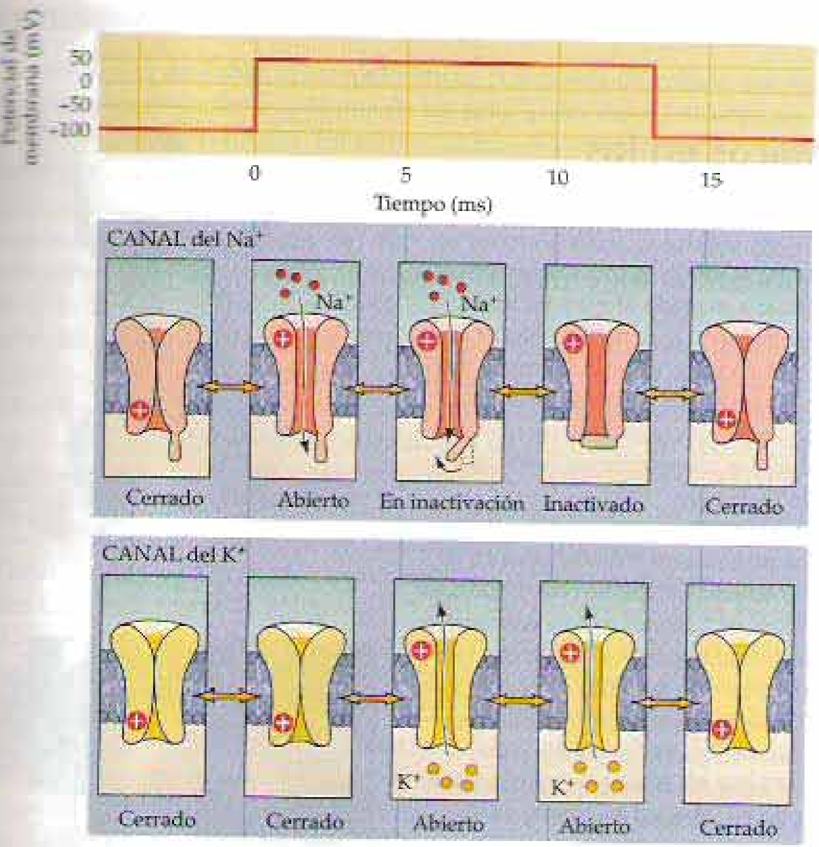


Fig. 4-3. Estados funcionales de los canales del Na^+ y del K^+ con puerta de voltaje. Las puertas de ambos canales están cerradas cuando la membrana está hiperpolarizada. Cuando el potencial está despolarizado, los sensores de voltaje (indicados con +) permiten que se abran las puertas del canal, primero los canales del Na^+ y luego los canales del K^+. Los canales del Na^+ también se inactivan durante la despolarización prolongada, mientras que muchos tipos de canales del K^+ no lo hacen.

regiones codificantes que pueden ser cortadas y empalmadas de diferentes formas, y dan origen a proteínas de canal que pueden tener propiedades funcionales espectacularmente diferentes. También se pueden montar RNA que codifican canales iónicos, mediante la modificación de su composición de bases después de la transcripción del gen. Por ejemplo, el montaje del RNA que codifica algunos receptores para el neurotransmisor glutamato (cap. 6) cambia un solo aminoácido en el interior del receptor, lo que a su vez da origen a canales que difieren en su selectividad para cationes y en su conductancia. Las proteínas de los canales también pueden sufrir modificaciones postraduccionales, como la fosforilación por proteincinasas (véase cap. 7), lo que puede modificar más sus características funcionales. Por lo tanto, aunque las señales eléctricas básicas del sistema nervioso son relativamente estereotipadas, las proteínas responsables de generar estas señales son notablemente diversas y confieren propiedades de señalización especializada a muchos de los tipos de las células neuronales que pueblan el sistema nervioso. Estos canales también participan en una amplia gama de enfermedades neurológicas.

Recuadro B

Expresión de los canales iónicos en los ovocitos de *Xenopus*

La transición entre la secuencia del gen de un canal iónico hasta el conocimiento de la función del canal es un problema apasionante. Para abordarlo, es esencial contar con un sistema experimental en el cual el producto genético se pueda expresar eficientemente, y en el cual la función del canal resultante pueda ser estudiada con métodos como la técnica de pinzamiento zonal de membrana. En condiciones ideales, el vehículo para la expresión debe hallarse fácilmente disponible, debe tener varios canales endógenos y ser lo suficientemente grande como para permitir que el mRNA y el DNA sean microinyectados con facilidad. Los ovocitos (huevos inmaduros) de la rana africana con garras, *Xenopus laevis* (fig. A), cumplen todas estas exigencias. Estas células enormes (de aproximadamente 1 mm de diámetro; fig. B) se obtienen fácilmente de Xenopus hembra. La investigación realizada en la década de 1970 por John Gurdon, un biólogo del desarrollo, mostró que la inyección de mRNA exógeno en los ovocitos de la rana hacía que sintetizaran proteínas en cantidades asombrosas. A comienzos de la década de 1980, Ricardo Miledi, Eric Barnard y otros neurobiólogos demostraron que los ovocitos de *Xenopus* podían expresar canales iónicos exógenos y que los métodos fisiológicos podían ser utilizados para estudiar las corrientes iónicas generadas por los canales recién sintetizados (C).

Como resultado de estos estudios pioneros, los experimentos de expresión heteróloga se han convertido actualmente en una forma estándar para estudiar los canales iónicos. El enfoque ha sido especialmente útil para descifrar la relación entre la estructura y la función de los canales. En estos experimentos, se efectúan mutaciones precisas (que a menudo afectan un único nucleótido) en la parte del gen del canal que codifica una estructura de interés; las proteínas de canal resultantes son luego expresadas en ovocitos para evaluar las consecuencias funcionales de la mutación.

La capacidad para combinar los métodos moleculares y fisiológicos en un único sistema celular ha convertido a los ovocitos de *Xenopus* en una herramienta experimental poderosa. En efecto, este sistema ha sido tan valioso para los estudios contemporáneos de los canales iónicos con puerta de voltaje como lo fue el axón del calamar para esos estudios en las décadas de 1950 y 1960.

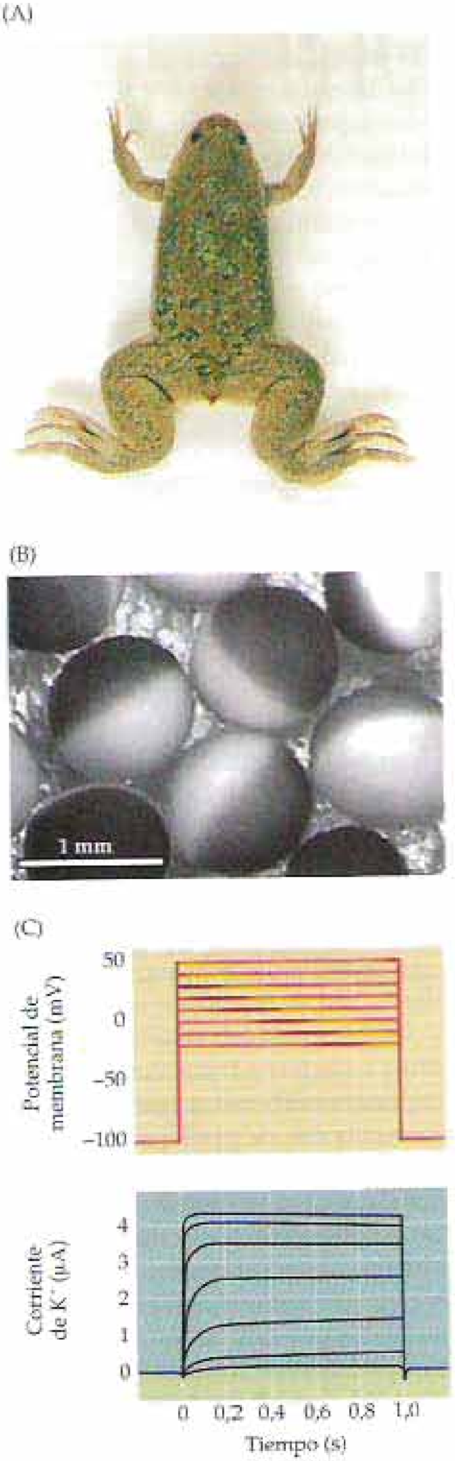
Bibliografía

GUNDERSEN, C. B., R. MILEDI Y I. PARKER (1984) Slowly inactivating potassium channels induced in *Xenopus* oocytes by messenger ribonucleic acid from *Torpedo* brain. J. Physiol. (Lond.) 353:231-248.

GURDON, J. B., C. LANE, H. R. WOODLAND Y G. MARBAIX (1971) Use of frog eggs and oocytes for the study of messenger RNA and its translation in living cells. Nature 233: 177-182.

STÜHMER, W. (1998) Electrophysiological recordings from *Xenopus* oocytes. Meth. Enzym. 293: 280-300.

SUMIKAWA, K., M. HOUGHTON, J. S. EMTAHE, B. M. RICHARDS Y E. A. BARNARD (1981) Active multi-subunit ACh receptor assembled by translation of heterologous mRNA in *Xenopus* oocytes. Nature 292: 862-864.



A. Rana africana con garras, *Xenopus laevis*. **B.** Varios ovocitos de *Xenopus* que destacan la coloración oscura del polo original y la coloración más clara del polo vegetal. (Cortesía de P. Reinhart.) **C.** Resultados de un experimento de pinzamiento de voltaje que muestran las corrientes de K^+ producidas luego de la inyección de mRNA del canal de K^+ en un ovocito. (Tomado de Gundersen y col., 1984.)

Canales iónicos con puerta de voltaje

Ahora se han descubierto canales iónicos con puerta de voltaje que son selectivamente permeables a cada uno de los principales iones fisiológicos: Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^- (fig. 4-4 A-D). En efecto, se han descubierto muchos genes diferentes para cada tipo de canal iónico con puerta de voltaje. Un ejemplo es la identificación de 10 genes de los canales del Na^+ humano. Este hallazgo fue inesperado porque los canales del Na^+ de muchos tipos celulares diferentes tienen propiedades funcionales similares, compatibles con su origen a partir de un gen único. Sin embargo, ahora está claro que todos estos genes de los canales del Na^+ (llamados genes SCN) producen proteínas que difieren en su estructura, función y distribución en tejidos específicos. Por ejemplo, además de los canales del Na^+ de inactivación rápida descubiertos por Hodgkin y Huxley en el axón del calamar, se ha identificado un canal del Na^+ sensible al voltaje que *no* se inactiva en axones de mamíferos. Como podría esperarse, este canal da origen a potenciales de acción de larga duración y es un punto diana de los anestésicos locales como la benzocaína y la lidocaína.

Otras respuestas eléctricas en las neuronas implican la activación de canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje (fig. 4-4B). En algunas neuronas los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje dan origen a potenciales de acción de una forma muy similar a los canales del Na^+ sensibles al voltaje. En otras neuronas, los canales del Ca^{2+} controlan la forma de los potenciales de acción generados fundamentalmente por cambios en la conductancia al Na^+. De forma más general, al afectar las concentraciones intracelulares de calcio, la actividad de los canales del Ca^{2+} regula una gama enorme de procesos biológicos en el interior de las células (véase cap. 7). Tal vez el proceso más importante regulado por los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje sea la liberación de neurotransmisores en las sinapsis (véase cap. 5). Dadas estas funciones cruciales, quizá

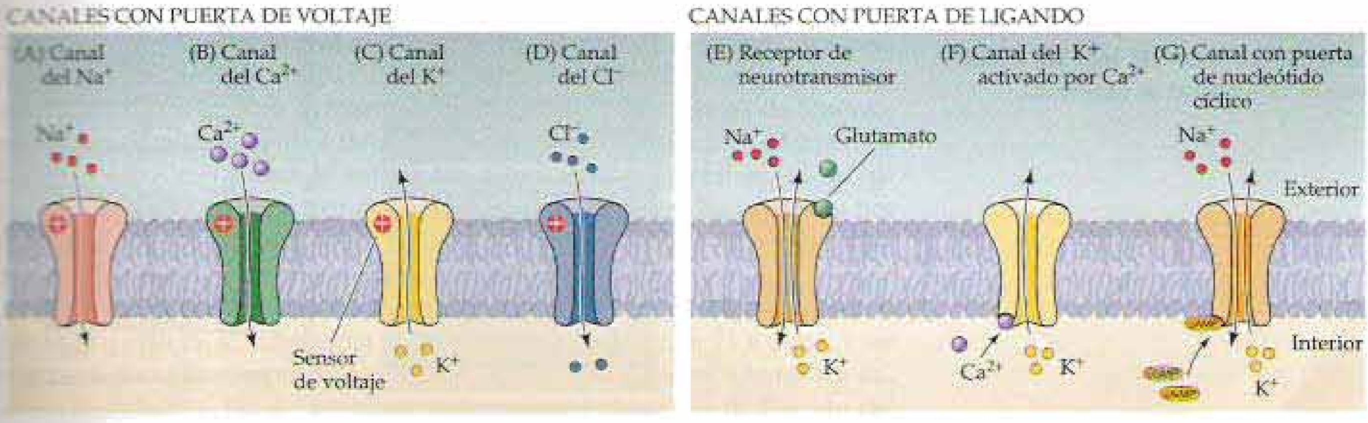
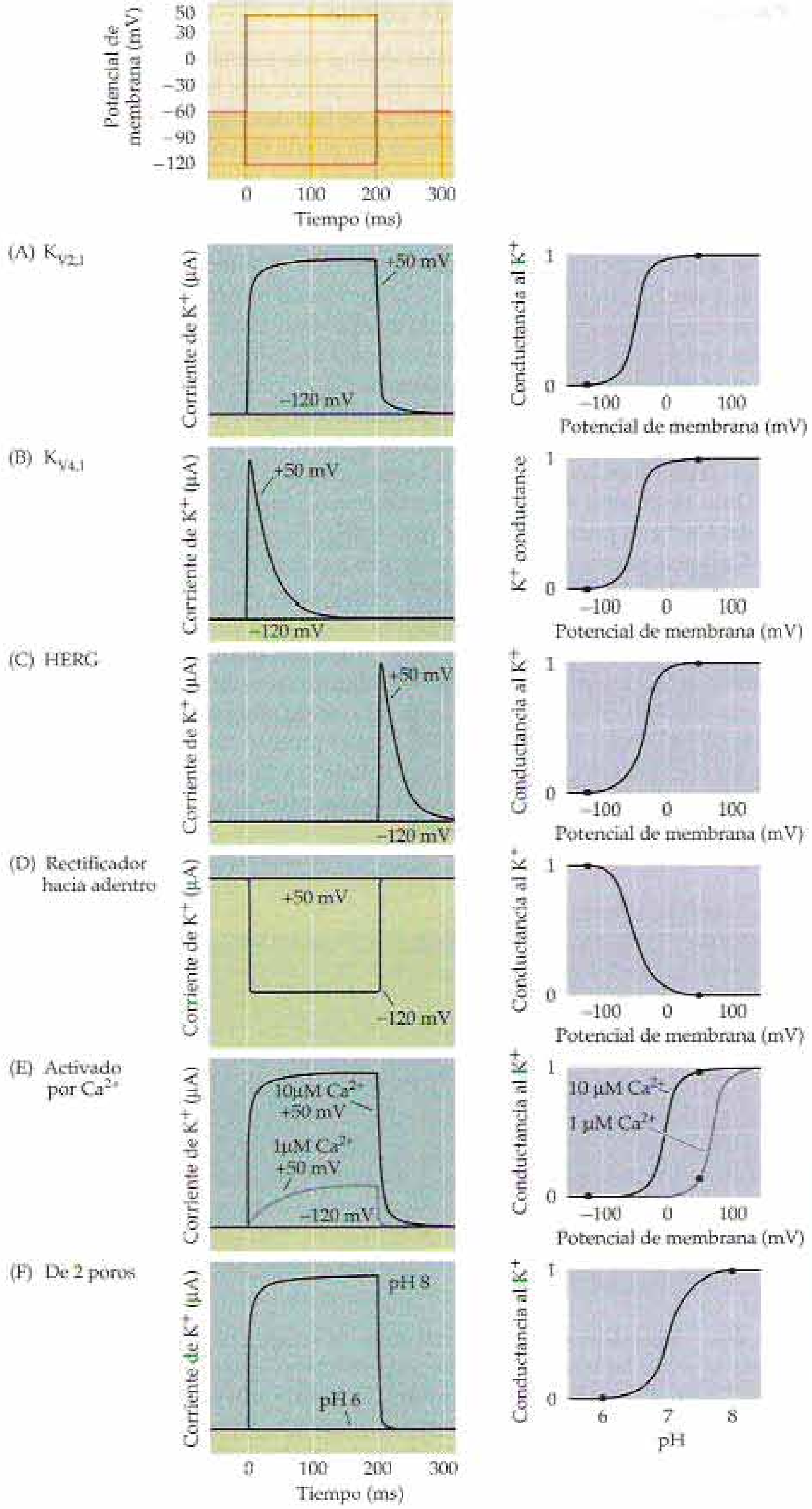

CANALES CON PUERTA DE VOLTAJE
(A) Canal del Na⁺
(B) Canal del Ca²⁺
(C) Canal del K⁺
(D) Canal del Cl⁻
Na⁺
Ca²⁺
Cl⁻
Sensor de voltaje
K⁺
CANALES CON PUERTA DE LIGANDO
(E) Receptor de neurotransmisor
(F) Canal del K⁺ activado por Ca²⁺
(G) Canal con puerta de nucleótido cíclico
Na⁺
Glutamato
Exterior
Interior
K⁺
Ca²⁺
K⁺
Na⁺
K⁺

Fig. 4-4. Tipos de canales iónicos con puerta de voltaje. Los ejemplos de canales con puerta de voltaje incluyen aquellos con permeabilidad selectiva a Na^+ (**A**), Ca^{2+} (**B**), K^+ (**C**) y Cl^- (**D**). Los canales iónicos con puerta de ligando incluyen aquellos que son activados por la presencia extracelular de neurotransmisores, como glutamato (**E**). Otros canales con puerta de ligando son activados por segundos mensajeros intracelulares, como Ca^{2+} (**F**) o nucleótidos cíclicos, cAPM y cGMP (**G**).

Fig. 4-5. Propiedades diversas de los canales del K⁺. Se expresaron diferentes tipos de canales del K⁺ en ovocitos de Xenopus (véase recuadro B); se utilizó el método de pinzamiento de voltaje para modificar el potencial de membrana (arriba) y medir las corrientes resultantes que fluyen a través de cada tipo de canal. Estos canales del K⁺ varían mucho en sus propiedades de compuerta, como se aprecia en sus corrientes (izquierda) y conductancias (derecha). **A.** Los canales $K_{V2.1}$ muestran poca inactivación y están estrechamente relacionados con los canales del K⁺ de rectificador diferido que participan en la repolarización del potencial de acción. **B.** Los canales $K_{V4.1}$ se inactivan durante una despolarización. **C.** Los canales HERG se inactivan tan rápidamente que la corriente sólo fluye cuando se elimina rápidamente la inactivación al final de una despolarización. **D.** Los canales del K⁺ de rectificación hacia el interior permiten que fluya más corriente de K⁺ en potenciales hiperpolarizados que en potenciales despolarizados. **E.** Los canales del K⁺ activados por Ca^{2+} se abren en respuesta a los iones Ca^{2+} intracelulares y, en algunos casos, a la despolarización de la membrana. **F.** Los canales del K⁺ con dos poros habitualmente responden a señales químicas, como pH, más que a cambios en el potencial de membrana.



no es sorprendente que se hayan identificado 16 genes diferentes de los canales del Ca^{2+} (llamados genes CACNA). Al igual que los canales del Na^+, los canales del calcio difieren en sus propiedades de activación e inactivación, lo que permite variaciones sutiles en los procesos de señalamiento eléctrico y químico mediados por Ca^{2+}. En consecuencia, los fármacos que bloquean los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje son especialmente útiles en el tratamiento de distintos trastornos que varían desde la cardiopatía hasta los trastornos de ansiedad.

Por lejos, la clase más grande y diversa de canales iónicos con puerta de voltaje son los canales del K^+ (fig. 4-4C). Se conocen actualmente casi 100 genes de los canales del K^+, y pertenecen a varios grupos distintos que difieren sustancialmente en sus propiedades de activación, apertura e inactivación. Algunos tardan unos minutos en inactivarse, como en el caso de los canales del K^+ del axón del calamar estudiados por Hodgkin y Huxley (fig. 4-5A). Otros se inactivan en milisegundos, como es típico de la mayoría de los canales del Na^+ con puerta de voltaje (fig. 4-5B). Estas propiedades influyen en la duración y la frecuencia de descarga de potenciales de acción, con importantes consecuencias para la conducción axónica y la transmisión sináptica. Tal vez la función más importante de los canales del K^+ es el rol que desempeñan en la generación del potencial de membrana de reposo (véase cap. 2). Por lo menos dos familias de canales del K^+ que están abiertos con niveles de voltaje de membrana sustancialmente negativos contribuyen a regular el potencial de membrana de reposo (fig. 4-5D).

Por último, se han identificado varios tipos de canales de Cl^- con puerta de voltaje (véase fig. 4-4D). Estos canales están presentes en todo tipo de neurona, donde controlan la excitabilidad, contribuyen al potencial de membrana de reposo, y ayudan a regular el volumen celular.

Canales iónicos con puerta de ligando

Muchos tipos de canales iónicos responden a señales químicas (ligandos) más que a cambios en el potencial de membrana (fig. 4-4E-G). El más importante de estos **canales iónicos con puerta de ligando** en el sistema nervioso es la clase activada por la fijación de neurotransmisores (fig. 4-4E). Estos canales son esenciales para la transmisión sináptica y otras formas de fenómenos de señalamiento célula-célula analizados en el capítulo 5-7. Aunque los canales iónicos con puerta de voltaje que subyacen al potencial de acción sólo permiten típicamente la permeabilidad a un ión, los canales activados por ligandos extracelulares suelen ser menos selectivos, y permiten que dos o más tipos de iones atraviesen el poro del canal.

Otros canales con puerta de ligando son sensibles a las señales químicas que se originan en el citoplasma de las neuronas (véase cap. 7) y pueden ser selectivos para iones específicos como K^+ o Cl^- o permeables a todos los cationes fisiológicos. Estos canales se distinguen por dominios de fijación del ligando sobre sus superficies *intracelulares* que interactúan con segundos mensajeros como Ca^{2+}, los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP o protones. Los ejemplos de canales que responden a las señales intracelulares incluyen los canales del K^+ activados por Ca^{2+} (fig. 4-4F), el canal de cationes con puerta de nucleótidos cíclicos (fig. 4-4G) o los canales iónicos que sensan ácidos (*acid-sensing ion channels*, ASIC). La principal función de estos canales es convertir las señales químicas intracelulares en información eléctrica. Este proceso es particularmente importante en la transducción sensitiva, en donde los canales regulados por nucleótidos cíclicos convierten los olores y la luz, por ejemplo, en señales eléctricas. Aunque muchos de estos canales iónicos con puerta de ligando se localizan en la membrana de la superficie celular, otros están en membranas de las organelas intracelulares como mitocondrias o el retículo endoplasmático. Algunos de estos últimos canales son selectivamente permeables al Ca^{2+} y regulan la liberación de Ca^{2+} desde la luz del retículo endoplasmático hacia el citoplasma, en donde este segundo mensajero puede desencadenar entonces un espectro de respuestas celulares como las descritas en el capítulo 7.

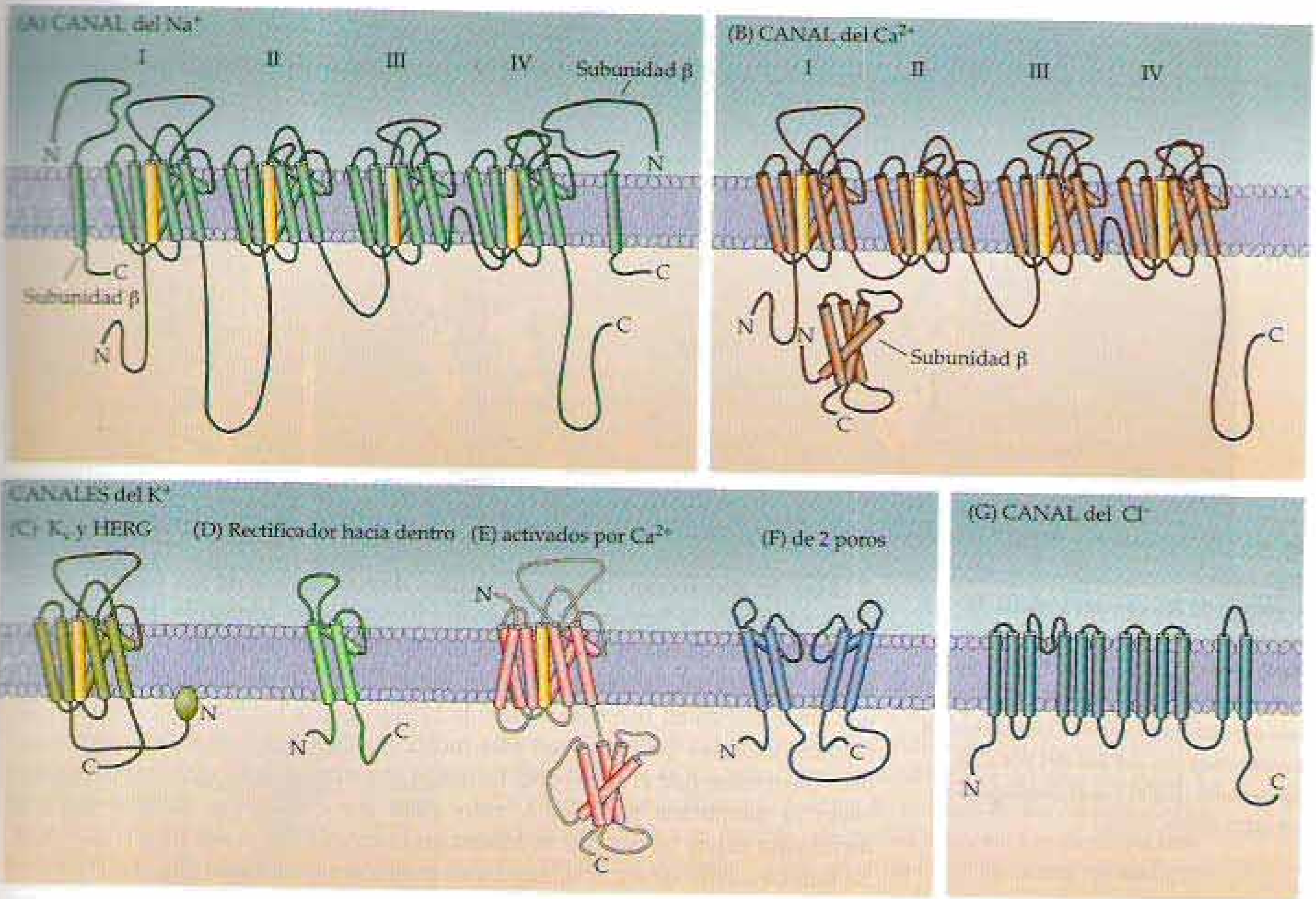
Canales activados por el estiramiento y el calor

Otros canales iónicos responden al calor o a la deformación de la membrana. Los canales iónicos activados por el calor, como algunos miembros de la familia de genes potenciales de receptores transitorios (TRP), contribuyen a las sensaciones de dolor y temperatura y ayudan a mediar la **inflamación** (véase cap. 9). Estos canales a menudo se especializan en detectar cambios específicos en la temperatura, y algunos incluso son activados por el frío. Otros canales iónicos responden a la distorsión mecánica de la membrana plasmática y constituyen la base de los receptores de estiramiento y los reflejos de estiramiento neuromuscular (véanse caps. 8, 15 y 16). Una forma especializada de estos canales hace posible la audición al permitir que las células ciliadas auditivas respondan a las ondas sonoras (véase cap. 12).

En resumen, esta extraordinaria variedad de canales iónicos permite que las neuronas generen señales eléctricas en respuesta a los cambios en potencial de membrana, aferencias sinápticas, segundos mensajeros intracelulares, luz, olor, calor, sonido, tacto y muchos otros estímulos.

Estructura molecular de los canales iónicos

El conocimiento de la estructura física de los canales iónicos es obviamente importante para discernir el modo en que realmente funcionan. Hasta recientemente, la mayor parte de la información acerca de la estructura de los canales se obtenía indirectamente de estudios de la composición de aminoácidos y las propiedades fisiológicas de estas proteínas. Por ejemplo, se ha aprendido mucho explorando las funciones de aminoácidos particulares en el interior de las proteínas utilizando la **mutagénesis** y la expresión de dichos canales en ovocitos de *Xenopus* (véase recuadro B). Estos estudios han descubierto una estructura transmembrana general común a todas las principales familias de canales iónicos. Por lo tanto, estas moléculas son todas proteínas integrales de la membrana que expanden repetidas veces la membrana plasmática. Las proteínas de los canales del Na^+ (y del Ca^{2+}) consisten en motivos repetidos de 6 regiones de expansión de la membrana que se repiten 4 veces, en total 24 regiones transmembrana (fig. 4-6A, B). Los canales del Na^+ (o del Ca^{2+}) pueden ser producidos sólo por una de estas proteínas, aunque otras proteínas accesorias, llamadas subunidades β, pueden regular la función de estos canales. Las proteínas de los canales del K^+ típicamente expanden la membrana seis veces (fig. 4-6C), aunque existen algunos canales del K^+, como el canal de las bacterias y los canales de algunos mamíferos, que expanden sólo dos veces la membrana (fig. 4-6D) y otros que la expanden cuatro (fig. 4-6**F**) o siete veces (fig. 4-6E). Cada una de estas proteínas de los canales del K^+ sirve como una subunidad del canal, y característicamente 4 de estas subunidades se agregan para formar un único canal iónico funcional.



Otros experimentos imaginativos de mutagenia han proporcionado información acerca del modo en que estas proteínas funcionan. Dos dominios de expansión de la membrana de todos los canales iónicos parecen formar un **poro** central a través del cual pueden difundir los iones, y uno de estos dominios contiene una asa proteica que confiere capacidad para permitir la difusión selectiva de algunos iones a través del poro central (fig. 4-7). Como podría esperarse, la composición de aminoácidos del asa del poro difiere entre los canales que conducen diferentes iones. Estas características estructurales distintas de las proteínas del canal también proporcionan sitios de fijación singulares para fármacos y para distintas neurotoxinas que, según se sabe, bloquean subclases específicas de canales iónicos (recuadro C). Además, muchos canales iónicos con puerta de voltaje contienen un tipo distinto de hélice transmembrana que contiene algunos aminoácidos con carga positiva a lo largo de un lado de la hélice (figs. 4-6 y 4-7). Esta estructura sirve evidentemente como sensor que detecta cambios en el potencial eléctrico a través de la membrana. La despolarización de la membrana influye en los aminoácidos cargados de modo tal que la hélice sufre un cambio de conformación, lo que a su vez permite que el poro del canal se abra. Una sugerencia es que la hélice rote para hacer que el poro se abra (fig. 4-7). Otros tipos de experimento de mutagenia han demostrado que un extremo de ciertos canales del K+ desempeña un rol clave en la inactivación del canal. Esta estructura intracelular (denominada "N" en la figura 4-6C) puede tapar el poro del canal durante la despolarización prolongada.

Fig. 4-6. Topología de las principales subunidades de canales del Na^+, Ca^{2+}, K^+ y Cl^- con puerta de voltaje. Los motivos repetidos de los canales del Na^+ (**A**) y Ca^{2+} (**B**) están marcados I, II, III y IV; (**C-F**) los canales del K^+ son más diversos. En todos los casos, se combinan cuatro subunidades para formar un canal funcional. **G.** Los canales de cloruro son estructuralmente distintos de todos los otros canales con puerta de voltaje.

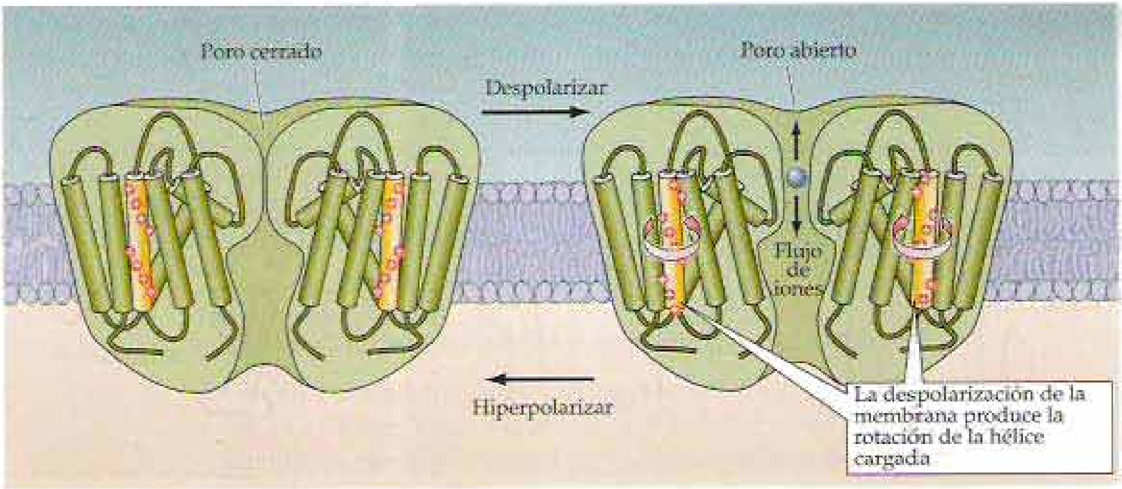
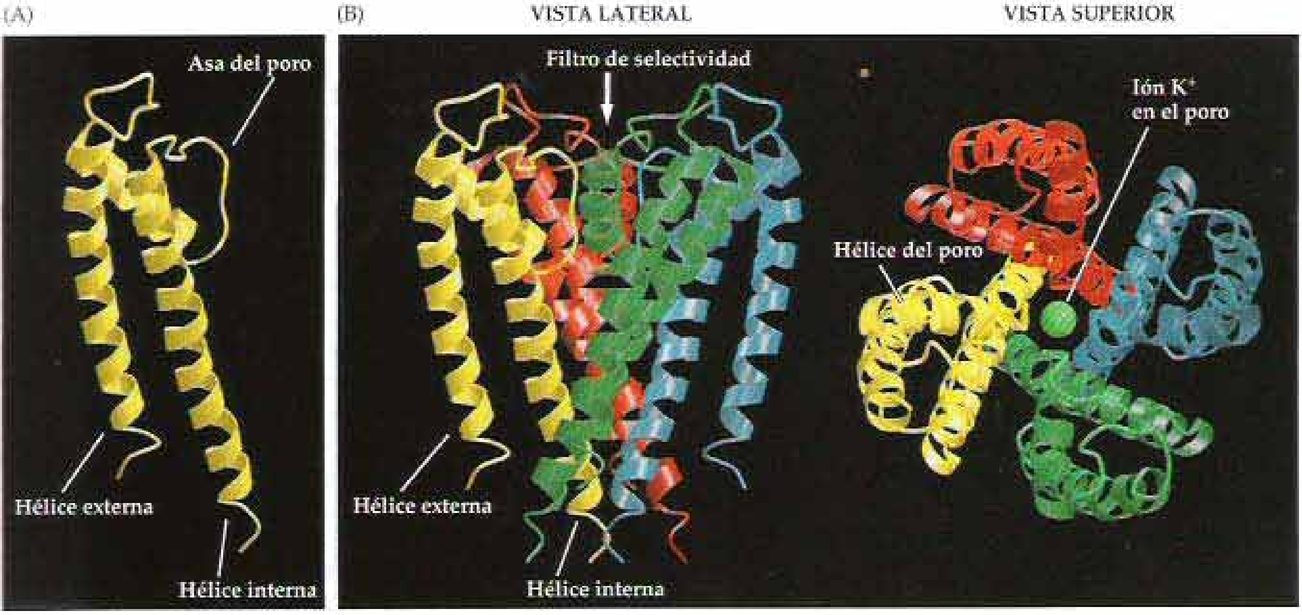

Poro cerrado
Poro abierto
Despolarizar
Flujo de iones
Hiperpolarizar
La despolarización de la membrana produce la rotación de la hélice cargada

Fig. 4-7. Un sensor de voltaje con carga permite la regulación dependiente de voltaje de los canales iónicos. El proceso de activación por el voltaje puede involucrar la rotación de un dominio transmembrana con carga positiva. Este movimiento produce un cambio en la conformación del asa del poro, lo que permite que el canal conduzca iones específicos.

Más recientemente, información muy directa acerca de las características estructurales de la función de los canales iónicos se ha adquirido de estudios de **cristalografía de rayos X** de canales del K^+ de las bacterias (fig. 4-8). Esta molécula fue elegida para el análisis porque se podía obtener la gran cantidad de proteínas del canal necesarias para la cristalografía haciendo proliferar suficientes bacterias que expresan esta molécula. Los resultados de dichos estudios mostraron que el canal está formado por subunidades que atraviesan dos veces la membrana plasmática; entre estas dos estructuras que expanden la membrana existe un asa que se inserta en la membrana plasmática (fig. 4-8A). Se reúnen cuatro de estas subunidades para formar un canal (fig. 4-8B). En el centro del canal montado hay una apertura estrecha a través de la proteína que permite que el K^+ fluya a través de la membrana. Esta apertura es el poro del canal y está formado por el asa proteica y por dominios de expansión de la membrana. La estructura del poro es muy apropiada para conducir iones K^+ (fig. 4-8C). La porción más estrecha está cerca de la boca externa del canal y está tan contraída que sólo un ión K^+ no hidratado puede ajustarse a través del cuello de botella. Los cationes más grandes, como Cs^+ , no pueden atravesar esta región del poro, y los cationes más pequeños como el Na^+ no pueden ingresar en el poro porque las "paredes" del poro están demasiado separadas como para estabilizar un ión Na^+ deshidratado. Esta parte del complejo del canal es responsable de la permeabilidad selectiva al K^+ y, por lo tanto, se denomina **filtro de selectividad**. La secuencia de aminoácidos que constituyen parte de este filtro de selectividad se denomina a menudo "secuencia firma" del canal de K^+. A mayor profundidad en el interior del canal hay una cavidad llena de agua que conecta con el interior de la célula. Esta cavidad evidentemente recoge K^+ del citoplasma y, utilizando cargas negativas de la proteína, permite que los iones K^+ sean hidratados a medida que ingresan en el filtro de selectividad. Estos iones "desnudos" son capaces entonces de atravesar cuatro sitios de fijación de K^+ en el interior del filtro de selectividad para alcanzar finalmente el espacio extracelular (recuérdese que el gradiente de concentración normal impulsa el K^+ fuera de las células). En promedio, dos iones K^+ residen en el interior del filtro de selectividad en cualquier momento, y la repulsión electrostática entre los dos iones ayuda a acelerar su tránsito a través del filtro de selectividad, permitiendo así el rápido influjo de iones a través del canal.


(A)
(B)
VISTA LATERAL
VISTA SUPERIOR
Asa del poro
Hélice externa
Hélice interna
Filtro de selectividad
Hélice externa
Hélice interna
Ión K⁺ en el poro
Hélice del poro

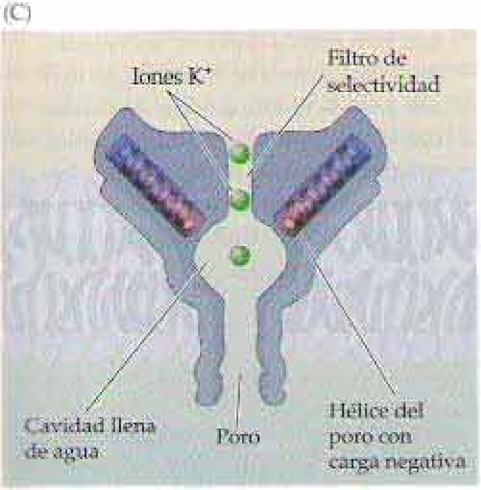

(C)
Iones K⁺
Filtro de selectividad
Cavidad llena de agua
Poro
Hélice del poro con carga negativa

Fig. 4-8. Estructura de un canal del K⁺ bacteriano simple determinada por cristalografía. **A.** Estructura de una subunidad del canal, que consiste en dos dominios de expansión de la membrana y un asa del poro que se inserta en la membrana. **B.** Disposición tridimensional de cuatro subunidades (cada una de un color diferente) en el interior del poro del canal. **C.** La vía de permeabilidad del canal del K⁺ consiste en una cavidad acuosa grande conectada a un filtro de selectividad estrecho. Los dominios helicoidales del canal señalan cargas negativas (rojo) hacia esta cavidad, permitiendo que los iones K⁺ (verde) se deshidraten y luego atraviesen el filtro de selectividad. (A y B, tomados de Doyle y col., 1998; C, tomado de Doyle y col., 1998.)

Algunos estudios cristalográficos también han determinado la estructura del **sensor de voltaje** en otro tipo de canal del K⁺ de las bacterias. Estos estudios indican que el sensor se encuentra en la interfase entre proteínas y lípidos sobre la superficie citoplasmática del canal, lo que sugiere que el sensor es una estructura similar a una pala que se mueve a través de la membrana para regular la apertura del poro del canal (fig. 4-9A), en lugar de ser una hélice rotante enterrada en el interior de la proteína del canal iónico (como se ve en la fig. 4-7). La investigación cristalográfica también ha puesto de manifiesto la base de las rápidas transiciones entre el estado cerrado y abierto del canal durante la regulación del canal. Al comparar los datos de los canales del K⁺ cristalizados en lo que se piensa constituyen las conformaciones cerrada y abierta (fig. 4-9B), al parecer los canales se regulan por un cambio conformacional en una de las hélices transmembrana que revisten el poro del canal. La producción de un "pliegue" en una de estas hélices, aumenta la apertura desde el poro central lleno con agua hacia el espacio intracelular, lo que permite así el flujo de iones.

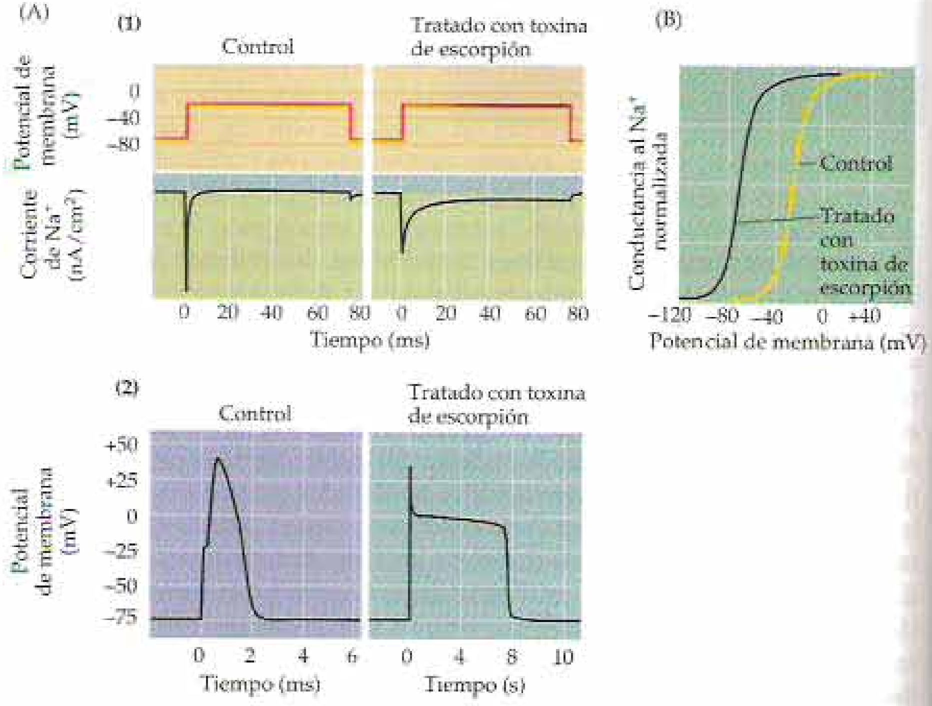
Recuadro C

Toxinas que envenenan los canales iónicos

Dada la importancia de los canales del Na$^+$ y el K$^+$ para la excitación neuronal, no es sorprendente que algunos organismos hayan desarrollado toxinas específicas de los canales como mecanismos de autodefensa o para capturar presas. Un variado grupo de toxinas naturales tienen como puntos diana selectivos a los canales iónicos de neuronas y otras células. Estas toxinas no sólo son útiles para la supervivencia, sino también para estudiar la función de los canales iónicos celulares. La toxina de los canales mejor conocida es la *tetrodotoxina*, la cual es producida por ciertos peces bufadores y otros animales. La tetrodotoxina produce una obstrucción potente y específica de los canales del Na$^+$ responsables de la generación del potencial de acción, paralizando así a los desafortunados animales que la ingieren. La *saxitoxina*, un homólogo químico de la tetrodotoxina producido por dinoflagelados, tiene una acción similar sobre los canales del Na$^+$. Los efectos potencialmente letales de ingerir mariscos que han ingerido estos dinoflagelados de "marea roja" se deben a las acciones neuronales potentes de la saxitoxina.

Los escorpiones paralizan su presa inyectando una mezcla potente de toxinas peptídicas que también afectan los canales iónicos. Entre éstas se encuentran las *α-toxinas*, que hacen más lenta la inactivación de los canales del Na$^+$ (fig. A1); la exposición de las neuronas a estas toxinas prolonga el potencial de acción (fig. A2), dificultando así el flujo de información en el interior del sistema nervioso de la víctima a punto de ser devorada. Otros péptidos en el veneno del escorpión, llamados *β-toxinas*, desplazan la dependencia de voltaje de la activación del canal del Na$^+$ (fig. B). Estas toxinas hacen que los canales del Na$^+$ se abran con potenciales mucho más negativos de lo normal, lo que interrumpe la generación del potencial de acción. Algunas toxinas alcaloides combinan estas acciones, *tanto* eliminando la inactivación *como* desplazando la activación de los canales del Na$^+$. Una de estas toxinas es la *batracotoxina*, producida por algunas especies de rana; algunas tribus de indígenas de Sudamérica utilizan este veneno en las puntas de sus flechas. Algunas plantas producen toxinas similares, que incluyen *aconitina*, de los ranúnculos; *veratridina*, de las azucenas; y algunas toxinas insecticidas producidas por plantas como crisantemos y rododendros.

Los canales del potasio también han sido puntos diana de los organismos productores de toxinas. Las toxinas peptídicas que afectan los canales del K$^+$ incluyen *dendrotoxina*, de las avispas; *apamina*, de las abejas y *caribdotoxina*, otra toxina producida por los escorpiones. Todas estas toxinas bloquean los canales del K$^+$ como ac-



A. Efectos del tratamiento con toxina sobre los axones de la rana. (1) La α-toxina del escorpión *Leiurus quinquestriatus* prolonga las corrientes de Na$^+$ registradas con el método de pinzamiento de voltaje. (2) Como resultado del aumento de la corriente de Na$^+$, la α-toxina prolonga mucho la duración del potencial de acción axónico. Obsérvese el cambio en la escala temporal luego del tratamiento con toxina. **B.** El tratamiento del axón de una rana con β-toxina de otro escorpión, *Centruroides sculpturatus*, desplaza la activación de los canales del Na$^+$, de modo que la conductancia al Na$^+$ comienza a aumentar con potenciales mucho más negativos de lo habitual. (A, tomado de Schmidt y Schmidt, 1972; B, tomado de Cahalan, 1975.)

ión primaria; no se conoce que ningu-
a toxina afecte la activación o la inac-
ivación de estos canales, aunque estos
gentes pueden estar esperando simple-
nente ser descubiertos.

Bibliografía

CAHALAN, M. (1975) Modification of sodium channel gating in frog myelinated nerve fibers by *Centruroides sculpturatus* scorpion venom. J. Physiol. (Lond.) 244: 511-534.

NARAHASHI, T. (2000) Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: Present and future. J. Pharmacol. Exptl. Therapeutics 294: 1-26.

SCHMIDT, O. Y H. SCHMIDT (1972) Influence of calcium ions on the ionic currents of nodes of Ranvier treated with scorpion venom. Pflügers Arch. 333: 51-61.

En resumen, los canales iónicos son proteínas integrales de la membrana
on rasgos característicos que les permiten reunirse en agregados multimole-
ulares. En conjunto, estas estructuras permiten que los canales conduzcan
ones, sensen el potencial transmembrana, se inactiven y se fijen a distintas
eurotoxinas. La combinación de estudios fisiológicos, de biología molecu-
ar y cristalográficos ha comenzado a proporcionar un cuadro físico detalla-
lo de los canales del K⁺. Esta investigación ha proporcionado hasta ahora un
onsiderable conocimiento acerca del modo en que los iones son conducidos
lesde un lado de la membrana plasmática hacia el otro, el modo en que un

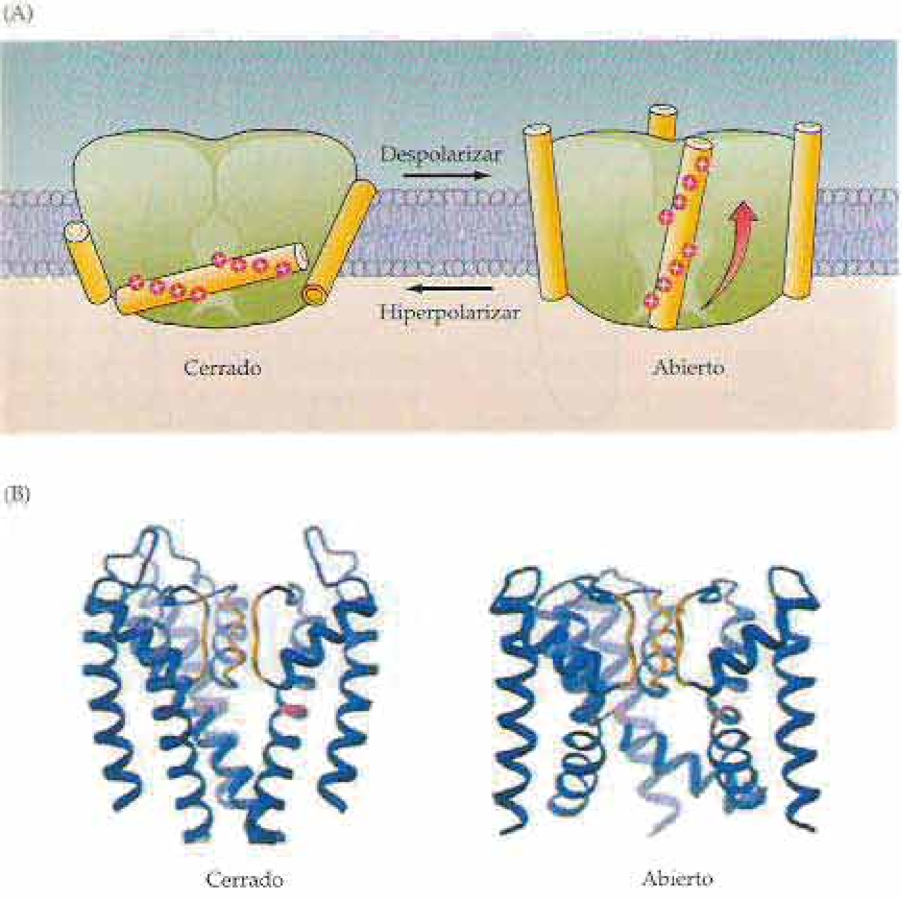


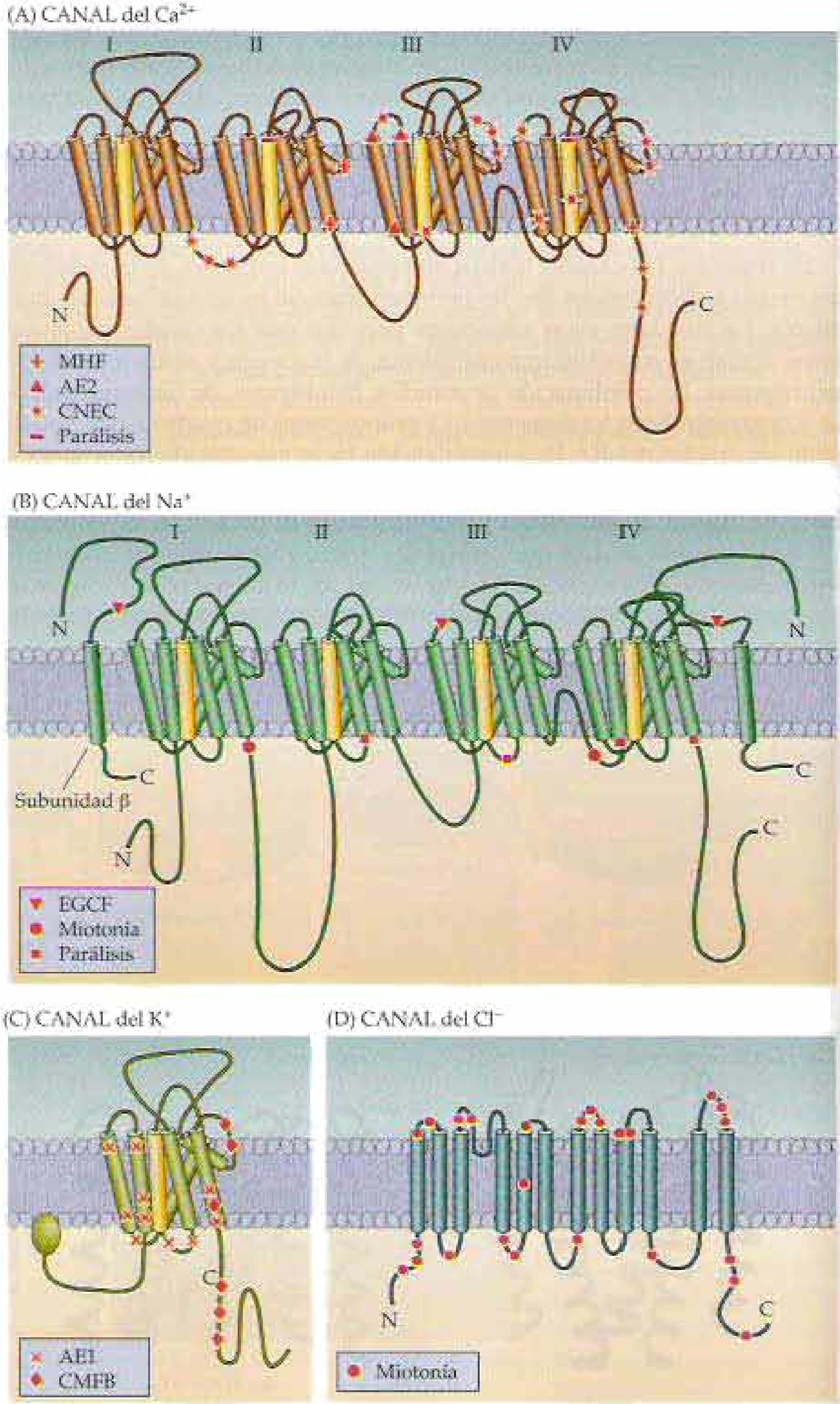
Fig. 4-9. Características estructurales de la compuerta del canal del K⁺. **A.** El sensado del voltaje puede comprender estructuras del canal similares a palas. Estas palas residen en el interior de la bicapa lipídica de la membrana plasmática y pueden responder a los cambios en el potencial de membrana moviéndose a través de la membrana. Las cargas de la compuerta que sensan el potencial de membrana están indicadas con los signos "más" rojos. **B.** Estructura de los canales del K⁺ en conformaciones cerrada (izquierda) y abierta (derecha). Se muestran tres de las cuatro subunidades del canal. La apertura del poro del canal comprende un plegamiento de un dominio transmembrana en el punto indicado en rojo, el cual luego dilata el poro. (A, tomado de Jiang y col., 2003; B, tomado de MacKinnon, 2003.)

Recuadro D

Enfermedades causadas por alteración de los canales iónicos

Varias enfermedades genéticas, llamadas en conjunto canalopatías, son el resultado de alteraciones pequeñas pero críticas en los genes de los canales iónicos. Entre estas enfermedades las que mejor se han descrito son las que afectan las células del músculo esquelético. En estos trastornos, las alteraciones en las proteínas de los canales iónicos producen miotonía (rigidez muscular debida a una excitabilidad eléctrica excesiva) o parálisis (debida a excitabilidad muscular insuficiente). Otros trastornos surgen por defectos de los canales iónicos en corazón, riñón y oído interno.

Es mucho más difícil estudiar las canalopatías asociadas con los canales iónicos localizados en el encéfalo. No obstante, los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje han sido involucrados recientemente en una gama de enfermedades neurológicas que incluyen ataxia episódica, degeneración espinocerebelosa, ceguera nocturna y cefaleas migrañosas. La *migraña hemipléjica familiar* (MHF) se caracteriza por ataques de migraña que duran característicamente entre uno y tres días. Durante estos episodios, los pacientes experimentan cefaleas intensas y vómitos. Se han identificado varias mutaciones en un canal del Ca^{2+} humano en familias con MHF y cada una de ellas tiene diferentes síntomas clínicos. Por ejemplo, una mutación en la región forma-

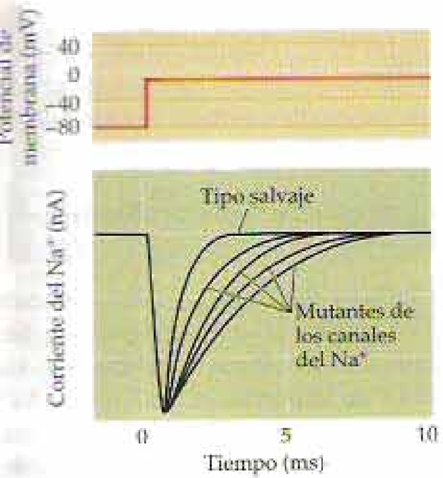

(A) CANAL del Ca^{2+}

(B) CANAL del Na^{+}

(C) CANAL del K^{+}

(D) CANAL del Cl^{-}

Mutaciones genéticas en (**A**) canales del Ca^{2+}, (**B**) canales del Na^{+}, (**C**) canales del K^{+} y (**D**) canales del Cl^{-} que dan por resultado enfermedades. Las regiones en rojo indican los sitios de estas mutaciones; los círculos rojos indican mutaciones. (Tomado de Lehmann-Horn y Jurkat-Kott, 1999.)



Las mutaciones en los canales del Na$^+$ muestran la velocidad de inactivación de las corrientes de Na$^+$. (Tomado de Barchi, 1995.)

dora de poros del canal produce migraña hemipléjica con ataxia cerebelosa progresiva, mientras que otras mutaciones producen solo los síntomas habituales de la MHF. Se desconoce de qué modo las propiedades alteradas de los canales del Ca^{2+} conducen a los ataques de migraña.

La *ataxia episódica* tipo 2 (AE2) es un trastorno neurológico en el cual los individuos afectados sufren ataques recurrentes de movimientos anormales de las extremidades y ataxia grave. Estos problemas a veces se acompañan por vértigo, náuseas y cefalea. En general, los ataques son precipitados por estrés emocional, ejercicio o alcohol y duran algunas horas. Las mutaciones en AE2 hacen que los canales del Ca^{2+} se vean truncados en varios sitios, lo cual puede producir las manifestaciones clínicas de la enfermedad al impedir el ensamblaje normal de los canales del Ca^{2+} en la membrana.

La *ceguera nocturna estacionaria congénita* (CNEC) ligada al X es un trastorno retiniano progresivo que produce ceguera nocturna, disminución de la agudeza visual, miopía, nistagmo y estrabismo. La CNEC completa hace que los bastones, fotorreceptores retinianos, sean no funcionantes. La CNRC incompleta produce un funcionamiento subnormal (pero mensurable) de conos y bastones. Al igual que la AE2, el tipo incompleto de CNEC es causado por mutaciones que truncan los canales del Ca^{2+}. La función retiniana anormal puede ser el resultado de una disminución de las corrientes de Ca^{2+} y de la liberación del neurotransmisor desde los fotorreceptores (véase cap. 11).

Un defecto en los canales del Na^{2+} del encéfalo produce la epilepsia generalizada con convulsiones febriles (EGCF) que comienza en el lactante y habitualmente continúa hasta los primeros años de la pubertad. Este defecto ha sido mapeado a dos mutaciones: una en el cromosoma 2 que codifica una subunidad α para un canal del Na$^+$ con puerta de voltaje y la otra en el cromosoma 19 que codifica una subunidad β del canal del Na$^+$. Estas mutaciones retardan la inactivación del canal del Na$^+$ (véase fig. anterior), lo cual puede explicar la hiperexcitabilidad neuronal subyacente a la EGCF.

Otro tipo de convulsiones, la *convulsión neonatal familiar benigna* (CNFB), se debe a mutaciones en los canales del K$^+$. Esta enfermedad se caracteriza por convulsiones breves y frecuentes que comienzan en la primera semana de vida y desaparecen espontáneamente en algunos meses. La mutación se ha mapeado por lo menos a dos genes de los canales del K$^+$ con puerta de voltaje. Una reducción en el flujo de corriente de K$^+$ a través de los canales mutados probablemente explica la hiperexcitabilidad asociada con este defecto. Una enfermedad relacionada, la ataxia episódica tipo 1 (AE1), ha sido relacionada con un defecto en otro tipo de canal del K$^+$ con puerta de voltaje. La AE1 se caracteriza por episodios breves de ataxia. Los canales mutantes inhiben la función de otros canales de K$^+$ no mutantes y pueden producir síntomas clínicos al deteriorar la repolarización del potencial de acción. Las mutaciones en los canales del K$^+$ del músculo cardíaco son responsables del latido cardíaco irregular de los pacientes con síndrome Q-T prolongado. Muchos trastornos genéticos afectan los canales con puerta de voltaje del músculo esquelético y son responsables de múltiples enfermedades musculares que producen debilidad muscular (*parálisis*) o contracción muscular (*miotonía*).

Bibliografía

BARCHI, R. L. (1995) Molecular pathology of the skeletal muscle sodium channel. Ann. Rev. Physiol. 57:355-385.

BERKOVIC, S. F. Y I. E. SCHEFFER (1997) Epilepsies with single gene inheritance. Brain Develop. 19: 13-28.

COOPER, E. C. Y L. Y. JAN (1999) Ion channel genes and human neurological disease: Recent progress, prospects, and challenges. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 4759-4766.

DAVIES, N. P. Y M. G. HANNA (1999) Neurological channelopathies: Diagnosis and therphy in the new millennium. Ann. Med. 31: 406-420.

JEN, J. (1999) Calcium channelopathies in the central nervous system. Curr. Op. Neurobiol. 9: 274-280.

LEHMANN-HORN, F. Y K. JURKAT-ROTT (1999) Voltage-gated ion channels and hereditary disease. Physiol. Rev. 79: 1317-1372.

OPHOFF, R. A., G. M. TERWINDT, R. R. FRANTS Y M. D. FERRARI (1998) P/Q-type Ca^{2+} channel defects in migraine, ataxia and epilepsy. Trends Pharm. Sci. 19: 121-127.

canal puede ser selectivamente permeable a un ión, cómo son capaes de sensar cambios en el voltaje de la membrana y cómo regulan la apertura de sus poros. Es probable que otros tipos de canales iónicos sean similares en su arquitectura funcional. Por último, este tipo de investigación ha aclarado el modo en que las mutaciones en los genes de los canales iónicos pueden conducir a distintos trastornos neurológicos (recuadro D).

Los transportadores activos crean y mantienen los gradientes iónicos

Hasta este punto, la explicación de la base molecular del señalamiento eléctrico ha dado por supuesto el hecho de que las células nerviosas mantienen gradientes de concentración de los iones a través de sus membranas de superficie. Sin embargo, ninguno de los iones de importancia fisiológica (Na^+, K^+, Cl^- y Ca^{2+}) se encuentra en equilibrio electroquímico. Dado que los canales producen efectos eléctricos al permitir que uno o más de estos iones difundan a favor de sus gradientes electroquímicos, existiría una disipación gradual de los gradientes de concentración a menos que las células nerviosas pudieran restablecer los iones desplazados durante el flujo de corriente que ocurre como resultado del señalamiento nervioso y el escape iónico continuo que ocurre en reposo. Las tareas esenciales de generar y mantener gradientes de concentración iónica para iones particulares las llevan a cabo un grupo de proteínas de la membrana plasmática conocidas como **transportadores activos**.

Los transportadores activos realizan esta tarea formando complejos con los iones que están translocando. El proceso de fijación y liberación de los iones para su transporte requiere típicamente varios milisegundos. En consecuencia, la translocación de los iones por los transportadores activos es mucho más lenta que el movimiento iónico a través de los canales: recuérdese que los canales iónicos pueden conducir miles de iones a través de una membrana cada milisegundo. En resumen, los transportadores activos almacenan energía gradualmente en forma de gradientes de concentración de los iones, mientras que la apertura de los canales iónicos disipa rápidamente esta energía almacenada durante eventos breves de señalamiento eléctrico.

Se han identificado ahora varios tipos de transportadores activos (fig. 4-10). Aunque las tareas específicas de estos transportadores difieren, todos deben translocar iones en contra de sus gradientes electroquímicos. Esta movilización de iones cuesta arriba requiere el consumo de energía y los transportadores neuronales pueden ser clasificados en dos clases sobre la base de sus fuentes de energía. Algunos transportadores adquieren la energía directamente por la hidrólisis de ATP y se denominan **bombas ATPasas** (fig. 4-10, izquierda). El ejemplo más sobresaliente de una bomba ATPasa es la **bomba de Na^+** (o más correctamente, la bomba ATPasa de Na^+/K^+), responsable de mantener los gradientes de concentración transmembrana de Na^+ y de K^+ (fig. 4-10A). Otra es la bomba de Ca^{+2}, que proporciona los principales mecanismos para eliminar el Ca^{2+} de las células (fig. 4-10B). La segunda clase de transportador activo no utiliza directamente ATP, sino que depende en cambio de los gradientes electroquímicos de otros iones como fuente de energía. Este tipo de transportador transporta uno o más iones *en contra* de su gradiente de concentración mientras toma simultáneamente otro ión (principalmente Na^+) *a favor* de su gradiente. Dado que participan como mínimo dos especies de iones en estas transacciones, estos transportadores suelen denominarse **intercambiadores de iones** (fig. 4-10, derecha). Un ejemplo de uno

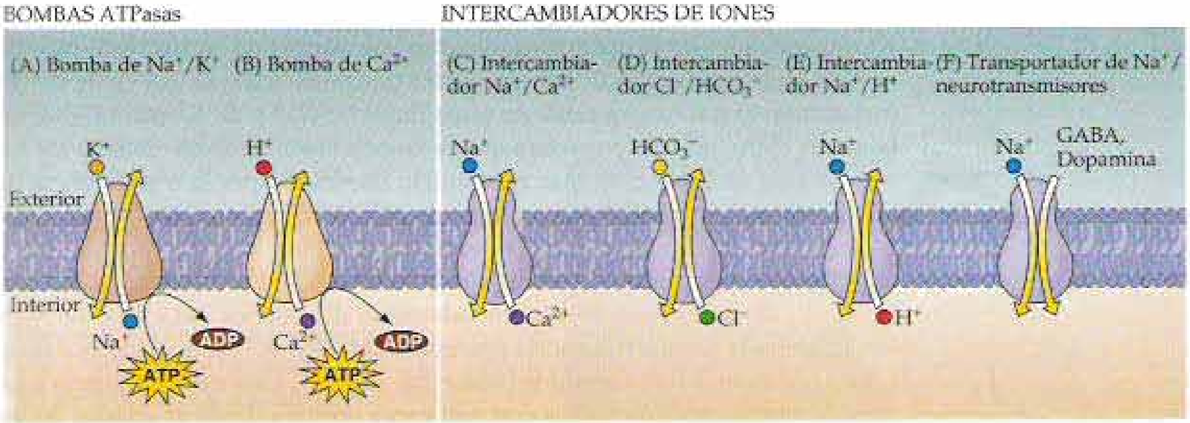

BOMBAS ATPasas
INTERCAMBIADORES DE IONES
(A) Bomba de Na⁺/K⁺
(B) Bomba de Ca²⁺
(C) Intercambiador Na⁺/Ca²⁺
(D) Intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻
(E) Intercambiador Na⁺/H⁺
(F) Transportador de Na⁺/neurotransmisores
K⁺
H⁺
Na⁺
HCO₃⁻
GABA, Dopamina
Exterior
Interior
Na⁺
Ca²⁺
ADP
ATP
Ca²⁺
Cl⁻
H⁺

Fig. 4-10. Ejemplos de transportadores iónicos hallados en las membranas de las células. (**A**, **B**) Algunos transportadores son impulsados por la hidrólisis de ATP (bombas ATPasa), mientras que otros (**C**-**F**) utilizan los gradientes electroquímicos de los iones cotransportados como fuente de energía (intercambiadores de iones).

de estos transportadores es el intercambiador Na^+/Ca^{2+}, que comparte con la bomba de Ca^{2+} la importante tarea de mantener bajas las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} (fig. 4-10C). Otro intercambiador de esta categoría regula la concentración de Cl- y el pH intracelular intercambiando el Cl^- por otro anión extracelular, bicarbonato (fig. 4-10D). Otros intercambiadores de iones, como el intercambiador Na^+/H^+ (fig. 4-10E), también regulan el pH intracelular, en este caso actuando directamente sobre la concentración de H^+. Otros intercambiadores de iones participan en el transporte de neurotransmisores en las terminaciones sinápticas (fig. 4-10F), como se describe en el capítulo 6. Si bien el gradiente electroquímico del Na^+ (o de otros iones contrarios) es la fuente próxima de energía para los intercambiadores de iones, estos gradientes finalmente dependen de la hidrólisis de ATP por las bombas ATPasas, como la bomba ATPasa Na^+/K^+.

Propiedades funcionales de la bomba de Na^+/K^+

De estos distintos transportadores, el mejor conocido es la bomba de Na^+/K^+. Se estima que la actividad de esta bomba representa el 20-40% del consumo de energía del encéfalo, lo que indica su importancia para la función encefálica. La bomba de Na^+ fue descubierta en las neuronas en la década de 1950, cuando Richard Keynes en la Cambridge University utilizó Na^+ radiactivo para demostrar el eflujo de Na^+ bomba-dependiente desde los axones gigantes del calamar. Keynes y col. observaron que este eflujo cesaba cuando se interrumpía el aporte de ATP en el axón por el tratamiento con venenos metabólicos (fig. 4-11A, punto 4). Otras condiciones que reducen el ATP intracelular también previenen el eflujo de Na^+. Los experimentos mostraron que la eliminación del Na^+ intracelular necesita el metabolismo celular. Otros estudios con K^+ radiactivo demostraron que el eflujo de Na^+ se asocia con el influjo simultáneo de K^+ ATP-dependiente. Estos flujos opuestos de Na^+ y de K^+ son operativamente inseparables: la eliminación del K^+ externo reduce mucho el eflujo de Na^+ (fig. 4-11, punto 2) y viceversa. Estos movimientos de Na^+ y K^+ dependientes de la energía implicaban una bomba de Na^+/K^+ que hidroliza ATP en la generación de los gradientes transmembrana de Na^+ y de K^+. El mecanismo exacto responsable de estos flujos de Na^+ y de K^+ aún no está totalmente claro, pero se considera que la bomba envía alternativamente los iones a través de las membranas en un ciclo impulsado por la transferencia de un grupo fosfato del ATP a la proteína de la bomba (fig. 4-11B).

Algunos estudios cuantitativos adicionales de los movimientos de Na^+ y de K^+ indican que los dos iones no son bombeados con velocidades idénticas: el influjo de K^+ es sólo de aproximadamente dos tercios del eflujo de Na^+. Por lo tanto, la bomba transporta aparentemente dos K^+ hacia el interior de la célula por cada 3 Na^+ extraídos (véase fig. 4-11B). Esta estequiometría produce la pérdida neta de un ión con una carga positiva desde el interior de las células con cada ronda de bombeado, lo que indica que la bomba genera una corriente eléctrica que puede hiperpolarizar el potencial de membrana. Por esta razón, se dice que la bomba de Na^+/K^+ es **electrogénica**. Puesto que las bombas actúan mucho más lentamente que los canales iónicos, la corriente producida por la bomba de Na^+/K^+ es muy pequeña. Por ejemplo, en el axón del calamar, la corriente neta generada por la bomba es menor del 1% de la corriente que fluye a través de los canales del Na^+ con puerta de voltaje y afecta el potencial de membrana de reposo en sólo un milivoltio o menos.

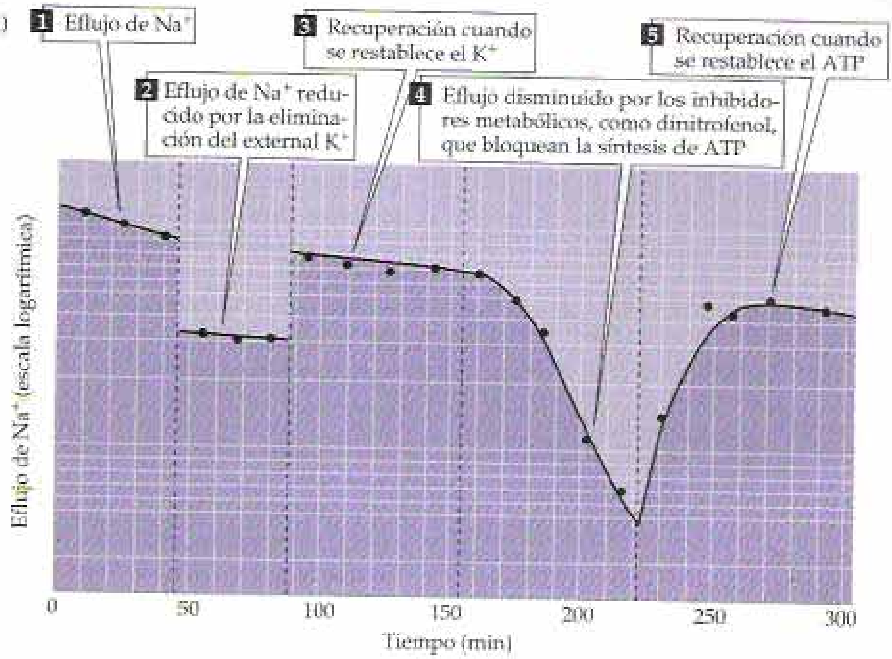
Si bien la corriente eléctrica generada por la bomba de Na^+/K^+ es pequeña, en circunstancias especiales la bomba puede influir significativamente en el potencial de membrana. Por ejemplo, la estimulación prolongada de los pequeños axones amielínicos produce hiperpolarización sustancial (fig. 4-12). Durante el período de estimulación, el Na^+ ingresa a través de canales con puerta de voltaje y se acumula en el interior de los axones. A medida que la bomba elimina este Na^+ excesivo, la corriente resultante genera una hiperpolarización prolongada. El respaldo de esta interpretación surge de la observación de que las condiciones que bloquean la bomba de Na^+/K^+, por ejemplo, el tratamiento con ouabaína, un glucósido vegetal que inhibe la bomba, impiden la hiperpolarización. La contribución eléctrica de la bomba de Na^+/K^+ es particularmente importante en estos axones de pequeño diámetro porque su cociente superficie:volumen hace que se eleve la concentración intracelular de Na^+ hasta niveles más altos de lo que sucedería en otras células. No obstante, es importante destacar que, en la mayoría de las circunstancias, la bomba de Na^+/K^+ no desempeña ningún papel directo en la generación del potencial de acción y tiene poco efecto *directo* sobre el potencial de reposo.

Estructura molecular de la bomba de Na^+/K^+

Estas observaciones implican que la bomba de Na^+/K^+ debe mostrar varias propiedades moleculares: 1) debe fijar tanto Na^+ como K^+; 2) debe poseer sitios que fijen ATP y reciban un grupo fosfato de este ATP y 3) debe fijar ouabaína, la toxina que bloquea esta bomba (fig. 4-13A). Distintos estudios han identificado ahora los aspectos de la proteína que explican estas propiedades de la bomba de Na^+/K^+. Esta bomba es una proteína grande e integral de la membrana, formada por lo menos por dos subunidades, llamadas α y β. La secuencia primaria muestra que la subunidad α expande 10 veces la membrana, y la mayor parte de la molécula se encuentra sobre el lado citoplasmático, mientras que la subunidad β expande la membrana una vez y es predominantemente extracelular. Si bien no existe aún una descripción detallada de los do-

Fig. 4-11. Movimientos iónicos debidos a la bomba de Na^+/K^+. **A.** Mediciones del eflujo de Na^+ radiactivo del axón gigante de un calamar. Este eflujo depende del K^+ externo y el ATP intracelular. **B.** Modelo para el movimiento de los iones por la bomba de Na^+/K^+. Los movimientos activos del Na^+ y del K^+ son impulsados por el ATP, el cual fosforila la bomba. Estos flujos son asimétricos, con 3 Na^+ llevados hacia fuera y 2 K^+ hacia dentro. (A, tomado de Hodgkin y Keynes, 1955; B, tomado de Lingrel y col., 1994.)

(A)



(B)

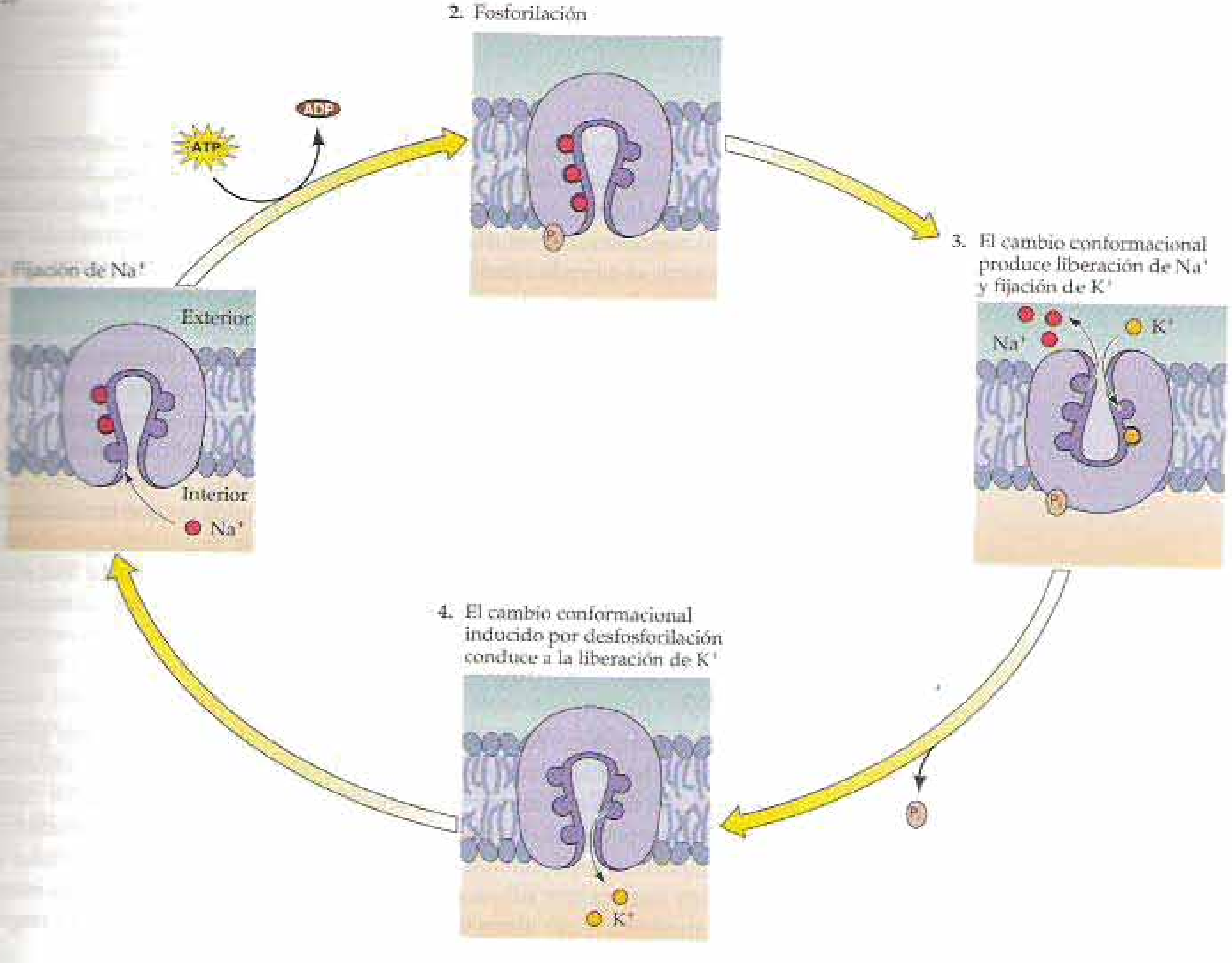
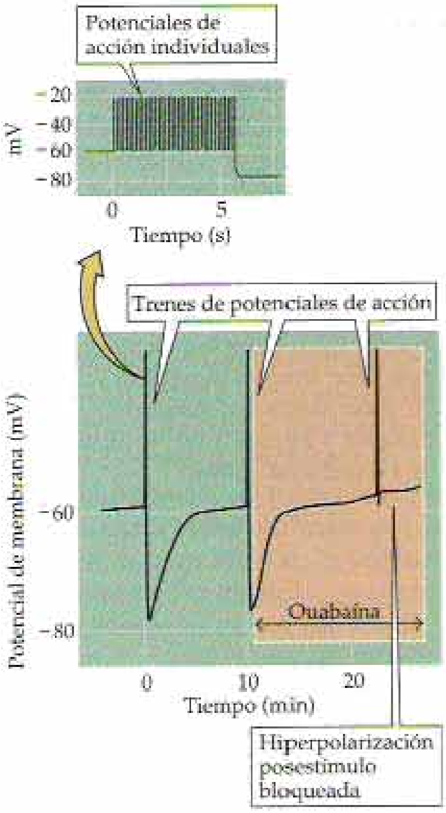

2. Fosforilación
ATP
ADP
P
3. El cambio conformacional produce liberación de Na+ y fijación de K+
Na+
K+
P
P
4. El cambio conformacional inducido por desfosforilación conduce a la liberación de K+
K+
1. Fijación de Na+
Exterior
Interior
Na+

Fig. 4-12. El transporte electrogénico de iones por la bomba de Na^+/K^+ puede influir en el potencial de membrana. Las mediciones del potencial de membrana de un axón amielínico pequeño muestran que un tren de potenciales de acción es seguido por una hiperpolarización prolongada. Esta hiperpolarización es bloqueada por ouabaína, lo que indica que es el resultado de la actividad de la bomba de Na^+/K^+. (Tomado de Rang y Ritchie, 1968.)



minios funcionales de la bomba de Na^+/K^+, algunas partes de la secuencia de aminoácidos han identificado funciones (fig. 4-13B). Se necesita un dominio intracelular de la proteína para la fijación y la hidrólisis del ATP, y se ha identificado el aminoácido fosforilado por el ATP. Otro dominio extracelular puede representar el sitio de fijación de la ouabaína. Sin embargo, los sitios involucrados en la función más crítica de la bomba, el movimiento de Na^+ y K^+, siguen siendo desconocidos. No obstante, la alteración de ciertos dominios de expansión de la membrana (rojos en fig. 4-13B) deteriora la translocación de iones; además, algunos estudios cinéticos indican que ambos iones se unen a la bomba en el mismo sitio. Dado que estos iones se mueven a través de la membrana, es probable que este sitio atraviese la membrana plasmática y, puesto que tanto el Na^+ como el K^+ tienen cargas positivas, también es probable que el sitio tenga una carga negativa. La observación de que la eliminación de los residuos con carga negativa en un dominio de la proteína que expande la membrana (amarillo pálido en la fig. 4-13B) reduce mucho la fijación de Na^+ y de K^+, proporciona al menos un indicio acerca del dominio translocador de iones de la molécula del transportador.

Resumen

Los transportadores de iones y los canales iónicos tienen funciones complementarias. El propósito primario de los transportadores es generar gradientes de concentración transmembrana, los cuales son explotados luego por los canales iónicos para generar señales eléctricas. Los canales iónicos son responsables de las conductancias dependientes de voltaje de las membranas de las células nerviosas. Los canales que subyacen al potencial de acción son proteínas integrales de la membrana que abren o cierran poros selectivos para iones en respues-

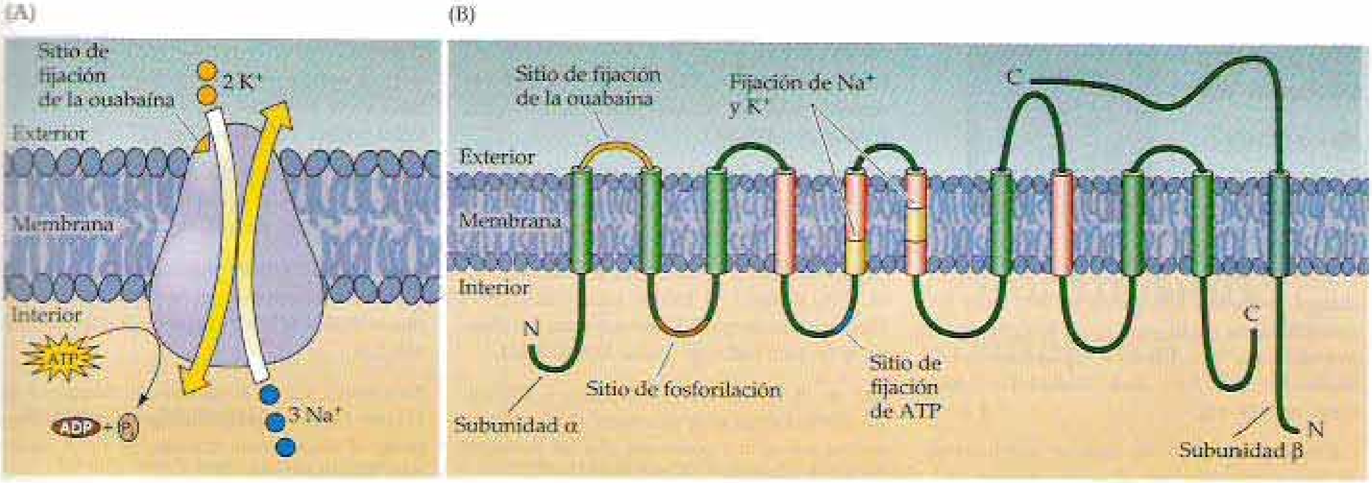

(A)
Sitio de fijación de la ouabaína
2 K+
Exterior
Membrana
Interior
ATP
ADP
P
3 Na+
(B)
Sitio de fijación de la ouabaína
Fijación de Na+ y K+
C
Exterior
Membrana
Interior
N
Sitio de fosforilación
Sitio de fijación de ATP
C
Subunidad α
N
Subunidad β

Fig. 4-13. Estructura molecular de la bomba de Na^+/K^+. **A.** Características generales de la bomba. **B.** La molécula expande la membrana 10 veces. Se destacan los residuos aminoácidos que se consideran importantes para la fijación de ATP, K^+ y ouabaína. (Tomado de Lingrel y col., 1994.)

ta al potencial de membrana, permitiendo que los iones específicos difundan a través de la membrana. El flujo de iones a través de canales abiertos únicos puede ser detectado como pequeñas corrientes eléctricas, y la apertura sincrónica de muchos de estos canales genera las corrientes macroscópicas que producen potenciales de acción. Algunos estudios moleculares muestran que estos canales con puerta de voltaje tienen estructuras altamente conservadas responsables de características como la permeabilidad a los iones y la sensibilidad al voltaje, así como las características que especifican la selectividad de iones y la sensibilidad a las toxinas. Otros tipos de canales son sensibles a las señales químicas, como los neurotransmisores o segundos mensajeros, o al calor o la deformación de la membrana. La gran cantidad de genes para los canales iónicos crea canales con una amplia gama de características funcionales, permitiendo así que diferentes tipos de neuronas tengan un espectro notable de propiedades eléctricas. Las proteínas transportadoras de iones son muy diferentes en estructura y función. La energía necesaria para el movimiento de los iones en contra de un gradiente de concentración (p. ej., para mantener el potencial de reposo) es proporcionada por la hidrólisis del ATP o por el gradiente electroquímico de los iones cotransportados. La bomba de Na^+/K^+ produce y mantiene los gradientes transmembrana del Na^+ y del K^+, mientras que otros transportadores son responsables de los gradientes electroquímicos para otros iones de importancia fisiológica, como Cl^-, Ca^{2+} y H^+. En conjunto, transportadores y canales proporcionan una explicación molecular razonablemente completa de la capacidad de las neuronas para generar señales eléctricas.

Lecturas adicionales

Revisiones

Armstrong, C. M. y B. Hille (1998) Voltage-gated ion channels and electrical excitability. Neuron 20: 371-380.

Bezanilla, F. y A. M. Correa (1995) Single-channel properties and gating of Na$^+$ and K$^+$ channels in the squid giant axon. In *Cephalopod Neurobiology*, N. J. Abbott, R. Williamson and L. Maddock (eds.). New York: Oxford University Press, pp. 131-151.

Catterall, W. A. (1988) Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 242: 50-61.

Isom, L. L., K. S. De Jongh y W. A. Catter-All (1994) Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. Neuron 12: 1183-1194.

Jan, L. Y. y Y. N. Jan (1997) Voltage-gated and inwardly rectifying potassium channels. J. Physiol. 505: 267-282.

Jentsch, T. J., T. Friedrich, A. Schriever y H. Yamada (1999) The CLC chloride channel family. Mugers Archiv. 437: 783-795.

Kaplan, J. H. (2002) Biochemistry of Na,K-ATPase. Anna. Rev. Biochem. 71: 511-535.

Krishtal, O. (2003). The ASICs: Signaling molecules? Modulators? Trends Neurosci. 26: 477-483.

Lingrel, J. B., J. van Huysse, W. O'brien, E. Jewell-Motz, R. Askew y P. Schultheis (1994) Structure-function studies of the Na, K-ATPase. Kidney Internat. 45: S32-S39.

Mackinnon, R. (2003) Potassium channels. FEBS Lett. 555: 62-65.

Neher, E. (1992) Nobel lecture: Ion channels for communication between and within cells. Neuron 8: 605-612.

Patapoutian, A., A. M. Peier, G. M. Story y V. Viswanath (2003). ThermoTRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation. Nat. Rev. Neurosci. 4: 529-539.

Seeburg, P. H. (2002). A-to-I editing: New and old sites, functions and speculations. Neuron 35: 17-20.

Skou, J. C. (1988) Overview: The Na,K pump. Meth. Enzymol. 156: 1-25.

Artículos originales importantes

Antz, C. y otros 7 (1997) NMR structure of inactivation gates from mammalian voltage-dependent potassium channels. Nature 385: 272-275.

Bezanilla, F., E. Perozo, D. M. Papazian y E. Stefani (1991) Molecular basis of gating charge immobilization in Shaker potassium channels. Science 254: 679-683.

Boulter, J. y otros 6 (1990) Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. Science 249: 1033-1037.

Caterina, M. J., M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine y D. Julius (1997) The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389: 816-824.

Cha, A., G. E. Snyder, P. R. Selvin y F. Bezanilla (1999) Atomic scale movement of the voltage-sensing region in a potassium channel measured via spectroscopy. Nature 402: 809-813.

Doyle, D. A. y otros 7 (1998) The structure of the potassium channel: Molecular basis of K$^+$ conduction and selectivity. Science 280: 69-77.

Fahlke, C., H. T. Yu, C. L. Beck, T. H. Rhodes y A. L. George (h.). (1997) Pore-forming segments in voltage-gated chloride channels. Nature 390: 529-532.

Ho, K y otros 6 (1993) Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. Nature 362: 31-38.

Hodgkin, A. L. y R. D. Keynes (1955) Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*. J. Physiol. 128: 28-60.

Hoshi, T., W. N. Zagotta y R. W. Aldrich (1990) Biophysical and molecular mechanisms of *Shaker* potassium channel inactivation. Science 250: 533-538.

Jiang, Y. y otros 6 (2003) X-ray structure of a voltage-dependent K$^+$ channel. Nature 423: 33-41.

Llano, I., C. K. Webb y F. Bezanilla (1988) Potassium conductance of squid giant axon. Single-channel studies. J. Gen. Physiol. 92: 179-196.

Mikami, A. y otros 7 (1989) Primary structure and functional expression of the cardiac dihydropyridine-sensitive calcium channel. Nature 340: 230-233.

Noda, M. y otros 6 (1986) Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. Nature 322: 826-828.

Nowycky, M. C., A. P. Fox y R. W. Tsien(1985) Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. Nature 316: 440-443.

Papazian, D. M., T. L. Schwarz, B. L. Tempel, Y. N. Jan y L. Y. Jan (1987) Cloning of genomic and complementary DNA from *Shaker*, a putative potassium channel gene from *Drosophila*. Science 237: 749-753.

Rang, H. P. y J. M. Ritchie (1968) On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. J. Physiol. 196: 183-221.

Sigworth, F. J. y E. Neher (1980) Single Na$^+$ channel currents observed in cultured rat muscle cells. Nature 287: 447-449.

Thomas, R. C. (1969) Membrane current and intracellular sodium changes in a snail neurone during extrusion of injected sodium. J. Physiol. 201: 495-514.

Toyoshima, C., M. Nakasako, H. Nomura y H. Ogawa (2000) Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. Nature 405: 647-655.

Vanderberg, C. A. y F. Bezanilla (1991) A sodium channel model based on single channel, macroscopic ionic, and gating currents in the squid giant axon. Biophys. J. 60: 1511-1533.

Waldmann, R., G. Champigny, F. Bassilana, C. Heurteaux y M. Lazdunski (1997) A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. Nature 386: 173-177.

Wei, A. M., A. Covarrubias, A Butler, K. Baker, M. Pak y L. Salkoff (1990) K$^+$ Current diversity is produced by an extended gene family conserved in *Drosophila* and mouse. Science 248: 599-603.

Yang, N., A. L. George (h.) y R. Horn (1996) Molecular basis of charge movement in voltage-gated sodium channels. Neuron 16: 113-22.

Libros

Aidley, D. J. y P. R. Stanfield (1996) *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge: Cambridge Univesity Press.

Ashcroft, F. M. (2000) *Ion Channels and Disease*. Boston: Academic Press.

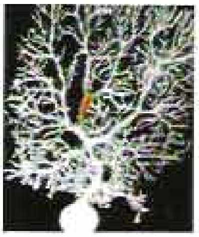
Hille, B. (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Junge, D. (1992) *Nerve and Muscle Excitation*, 3ª ed. Sunderland, MA. Sinauer Associates.

Nicholls, D. G. (1994) *Proteins, Transmitters and Synapses*. Oxford: Blackwell Scientific

Siegel, G. J., B. W. Agranoff, R. W. Albers, S. K. Fisher y M. D. Uhler (1999) *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Capítulo 5



Transmisión sináptica

Aspectos generales

El encéfalo humano contiene por lo menos 100.000 millones de neuronas, cada una con la capacidad de influir en muchas otras células. Indudablemente, se requieren mecanismos complejos y altamente eficientes para hacer posible la comunicación entre este número astronómico de elementos. Esta comunicación se logra con las sinapsis, que son los contactos funcionales entre las neuronas. Se pueden distinguir dos tipos diferentes de sinapsis (eléctricas y químicas) sobre la base de su mecanismo de transmisión. En las sinapsis eléctricas, la corriente fluye a través de las uniones en brecha, que son canales de membrana especializados que conectan dos células. En cambio, las sinapsis químicas permiten la comunicación intercelular a través de la secreción de neurotransmisores; estos agentes químicos liberados por las neuronas presinápticas producen flujo secundario de corriente en las neuronas postsinápticas al activar moléculas receptoras específicas. El número total de neurotransmisores no se conoce, pero es muy superior a 100. Casi todos los neurotransmisores sufren un ciclo similar de uso: síntesis y empaquetamiento en vesículas sinápticas; liberación desde la célula presináptica; fijación a receptores postsinápticos y, por último, una rápida eliminación, degradación o ambas. La secreción de neurotransmisores es desencadenada por el influjo de Ca^{2+} a través de los canales con puerta de voltaje, que dan origen a un aumento transitorio en la concentración de Ca^{2+} en el interior de la terminación presináptica. La elevación en la concentración de Ca^{2+} hace que las vesículas presinápticas se fusionen con la membrana plasmática presináptica y liberen su contenido en el espacio entre las células presinápticas y postsinápticas. Si bien aún no se conoce exactamente de qué modo el Ca^{2+} desencadena la exocitosis, las proteínas sobre la superficie de las vesículas sinápticas y en otros sitios de la terminación presináptica median este proceso. Los neurotransmisores provocan respuestas eléctricas postsinápticas al fijarse a miembros de un grupo diverso de receptores de neurotransmisores. Existen dos clases principales de receptores: aquellos en los cuales la molécula receptora también es un canal iónico, y aquellos en los cuales receptor y canal iónico son moléculas separadas. Estos receptores dan origen a señales eléctricas por la apertura o el cierre de los canales iónicos inducidos por los neurotransmisores. El hecho de que las acciones postsinápticas de un neurotransmisor particular sean excitadoras o inhibidoras está determinado por la permeabilidad iónica del canal iónico afectado por el transmisor, y por la concentración de los iones permeables en el interior y el exterior de la célula.

Sinapsis eléctricas

Aunque existen muchos tipos de sinapsis en el interior del encéfalo humano, pueden dividirse en dos clases generales: sinapsis eléctricas y sinapsis quí-

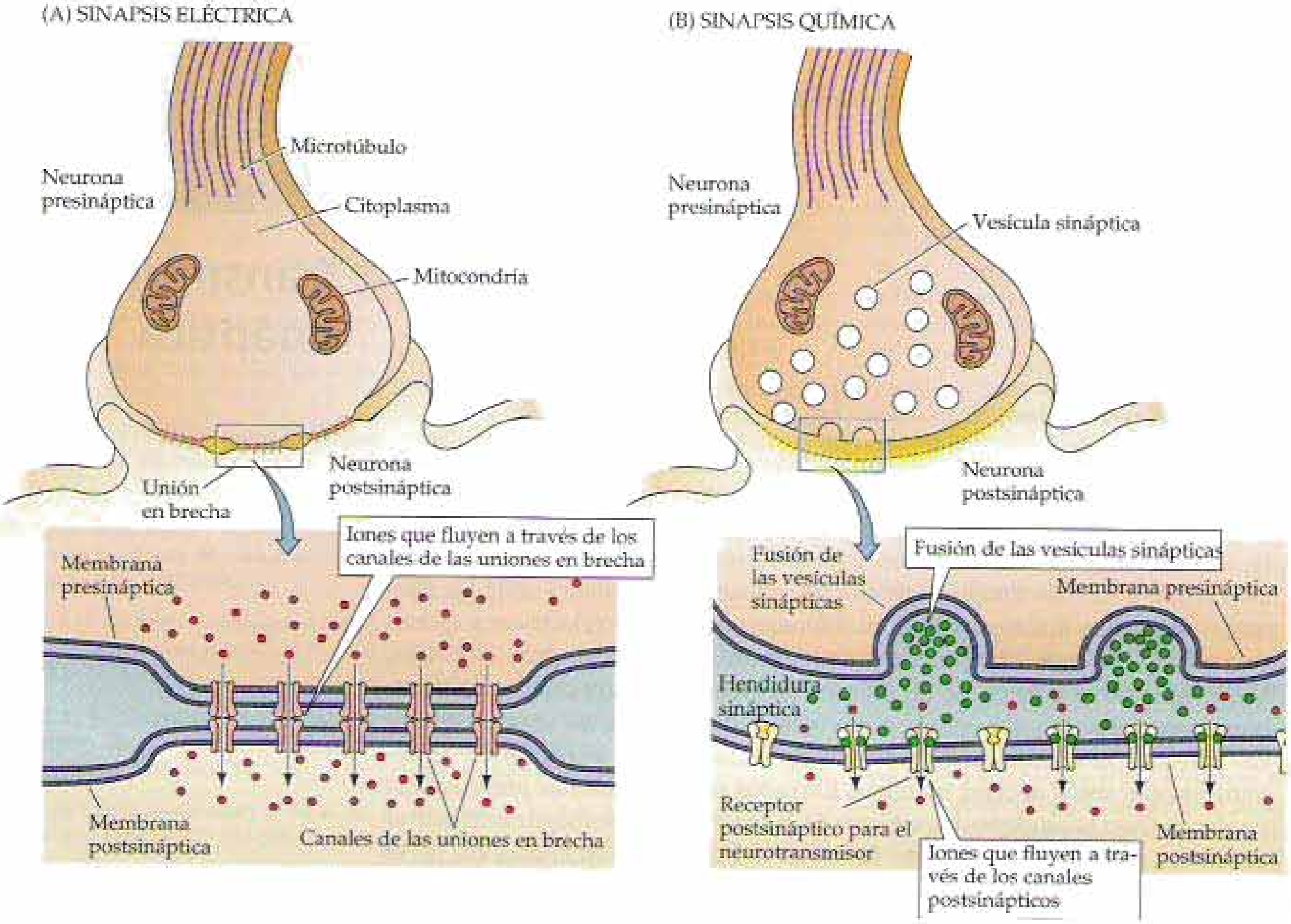

(A) SINAPSIS ELÉCTRICA
Microtúbulo
Neurona presináptica
Citoplasma
Mitocondria
Unión en brecha
Neurona postsináptica
Iones que fluyen a través de los canales de las uniones en brecha
Membrana presináptica
Membrana postsináptica
Canales de las uniones en brecha
(B) SINAPSIS QUÍMICA
Neurona presináptica
Vesícula sináptica
Neurona postsináptica
Fusión de las vesículas sinápticas
Fusión de las vesículas sinápticas
Membrana presináptica
Hendidura sináptica
Receptor postsináptico para el neurotransmisor
Iones que fluyen a través de los canales postsinápticos
Membrana postsináptica

Fig. 5-1. Las sinapsis eléctricas y químicas difieren fundamentalmente en sus mecanismos de transmisión. **A.** En las sinapsis eléctricas, las uniones en brecha entre las membranas presináptica y postsináptica permiten que la corriente fluya pasivamente a través de canales intercelulares (aumento). Este flujo de corriente cambia el potencial de membrana postsináptico, iniciando (o en algunos casos inhibiendo) la generación de potenciales de acción postsinápticos. **B.** En las sinapsis químicas, no hay continuidad intercelular, y por lo tanto no hay flujo directo de corriente desde la célula presináptica a la célula postsináptica. La corriente sináptica fluye a través de la membrana postsináptica sólo en respuesta a la secreción de neurotransmisores, lo cual abre o cierra los canales iónicos después de la fijación a moléculas receptoras (aumento).

micas. Si bien constituyen una minoría definida, las sinapsis eléctricas se encuentran en todos los sistemas nerviosos, permitiendo el flujo pasivo y directo de corriente eléctrica de una neurona a otra.

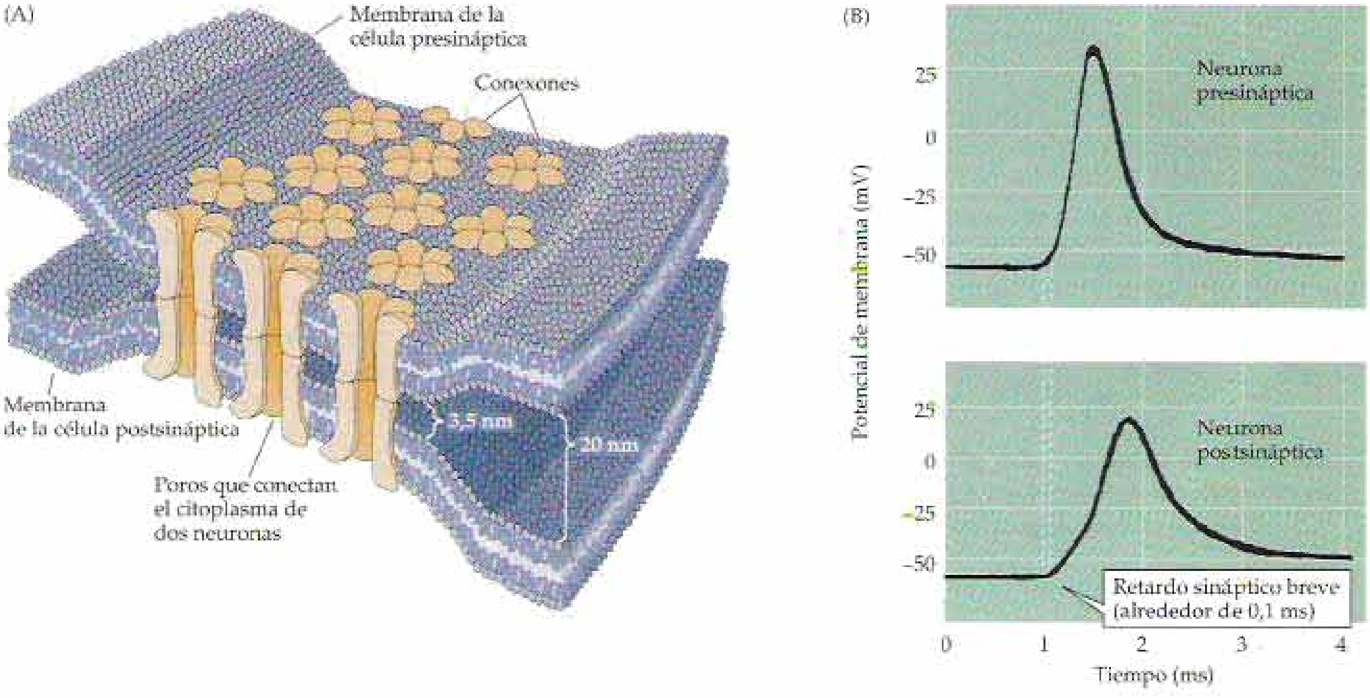
La estructura de una sinapsis eléctrica se muestra esquemáticamente en la figura 5-1A. La neurona que se encuentra "corriente arriba" (proximal), origen de la corriente, se denomina elemento **presináptico**, y la neurona que se encuentra "corriente abajo" (distal) hacia la cual fluye esta corriente se denomina **postsináptica**. Las membranas de las dos neuronas comunicantes se aproximan extremadamente en la sinapsis y en realidad se conectan por una especialización intercelular llamada **unión en brecha**. Las uniones en brecha contienen canales apareados y alineados con precisión en la membrana de las neuronas presinápticas y postsinápticas, de modo que cada par de canales forma un poro (véase fig. 5-2A). El poro de un canal de la unión en brecha es mucho más grande que el poro de los canales iónicos con puerta de voltaje descritos en el capítulo anterior. En consecuencia, distintas sustancias pueden difundir simplemente entre el citoplasma de las neuronas presinápticas y postsinápticas. Además de los iones, las sustancias que difunden a través de los poros de la unión en brecha incluyen moléculas con pesos moleculares de hasta varios cientos de daltons. Esto permite que el ATP y otros metabolitos intracelulares importantes, como segundos mensajeros (véase cap. 7), sean transferidos entre las neuronas.

Las sinapsis eléctricas funcionan así permitiendo que la corriente iónica fluya pasivamente a través de los poros de la unión en brecha desde una neurona a la otra. La fuente habitual de corriente es la diferencia de potencial generada localmente por el potencial de acción (véase cap. 3). Esta disposición tiene algunas consecuencias interesantes. Una es que la transmisión puede ser bidireccional; esto es, la corriente puede fluir en cualquier dirección a través de la unión en brecha, dependiendo de qué miembro de la pareja acoplada es invadido por el potencial de acción (aunque algunos tipos de uniones en brecha tienen características especiales que toman su transmisión unidireccional). Otro rasgo importante de la sinapsis eléctrica es que la transmisión es extraordinariamente rápida: dado que el flujo pasivo de corriente a través de la unión en brecha es prácticamente instantáneo, la comunicación puede ocurrir sin la demora característica de las sinapsis químicas.

Estas características son evidentes en la operación de la primera sinapsis eléctrica descubierta, la del sistema nervioso del cangrejo de río. Se observa una señal eléctrica postsináptica en esta sinapsis en una fracción de milisegundo después de la generación de un potencial de acción presináptico (fig. 5-2). De hecho, al menos parte de esta breve demora sináptica es causada por la propagación del potencial de acción en la terminación presináptica, de modo que esencialmente es posible que no exista ninguna demora en la transmisión de señales eléctricas a través de la sinapsis. Estas sinapsis interconectan muchas de las neuronas en el circuito que permite al cangrejo de río escapar de sus predadores, minimizando así el tiempo entre la presencia de un estímulo amenazante y una respuesta motora que tal vez le salve la vida.

Un propósito más general de las sinapsis eléctricas es sincronizar la actividad eléctrica entre poblaciones de neuronas. Por ejemplo, las neuronas del tronco encefálico que generan la actividad eléctrica rítmica que subyace a la respiración están sincronizadas por sinapsis eléctricas, al igual que las poblaciones de interneuronas en la corteza cerebral, tálamo, cerebelo y otras regio-

Fig. 5-2. Estructura y función de las uniones en brecha en las sinapsis eléctricas. **A.** Las uniones en brecha consisten en complejos hexaméricos formados por la unión de subunidades denominadas conexones, las cuales están presentes tanto en la membrana presináptica como en la membrana postsináptica. Los poros de los canales se conectan entre sí, creando una continuidad eléctrica entre las dos células. **B.** Rápida transmisión de señales en una sinapsis eléctrica en el cangrejo de río. El potencial de acción en la neurona presináptica hace que la neurona postsináptica se despolarice en una fracción de un milisegundo. (B, tomado de Furshpan y Potter, 1959.)


(A)
Membrana de la célula presináptica
Conexones
Membrana de la célula postsináptica
Poros que conectan el citoplasma de dos neuronas
3,5 nm
20 nm
(B)
Potencial de membrana (mV)
25
0
-25
-50
Neurona presináptica
Neurona postsináptica
Retardo sináptico breve (alrededor de 0,1 ms)
0
1
2
3
4
Tiempo (ms)

nes encefálicas. La transmisión eléctrica entre ciertas neuronas hormonosecretantes del hipotálamo de los mamíferos asegura que todas las células disparen potenciales de acción aproximadamente al mismo tiempo, facilitando así una explosión de secreción hormonal en la circulación. El hecho de que los poros de la unión en brecha sean lo suficientemente grandes como para permitir que moléculas como ATP y segundos mensajeros difundan hacia el interior de las células también permite que las sinapsis eléctricas coordinen la señalización intracelular y el metabolismo de las células acopladas. Esta propiedad puede ser particularmente importante para las células gliales, que forman grandes redes de señalización intracelular a través de sus uniones en brecha.

Transmisión de señales en las sinapsis químicas

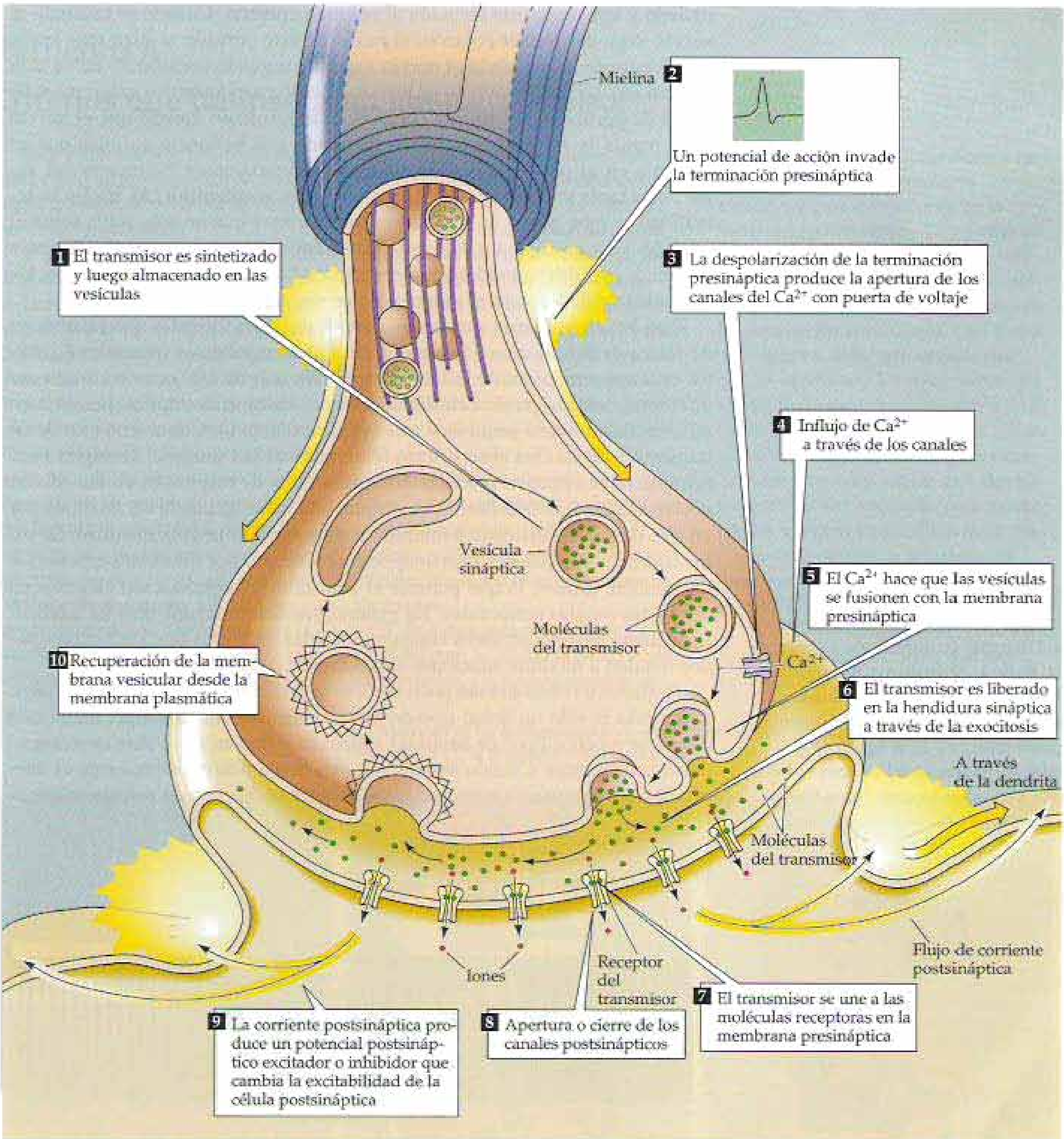
La estructura general de una sinapsis química se muestra esquemáticamente en la figura 5-1B. El espacio entre las neuronas presinápticas y postsinápticas es sustancialmente mayor en las sinapsis químicas que en las sinapsis eléctricas y se denomina **hendidura sináptica**. Sin embargo, la característica clave de todas las sinapsis químicas es la presencia de pequeños orgánulos limitados por membranas llamadas vesículas sinápticas en el interior de la terminación presináptica. Estos orgánulos esféricos están llenos de uno o más **neurotransmisores**, las señales químicas secretadas desde la neurona presináptica, y son estos agentes químicos que actúan como mensajeros entre las neuronas comunicantes los que proporcionan su nombre a este tipo de sinapsis.

La transmisión en las sinapsis químicas se basa en la secuencia de acontecimientos que se detalla en la figura 5-3. El proceso se inicia cuando un potencial de acción invade la terminación de la neurona presináptica. El cambio en el potencial de membrana causado por la llegada del potencial de acción produce la apertura de los canales del calcio con puerta de voltaje en la membrana presináptica. Debido al acentuado gradiente de concentración de Ca^{2+} a través de la membrana presináptica (la concentración externa de Ca^{2+} es aproximadamente de 10^{-3} *M*, mientras que la concentración interna de Ca^{2+} es de alrededor de 10^{-7} *M*), la apertura de estos canales produce un influjo rápido de Ca^{2+} en la terminación presináptica, con el resultado de que la concentración de Ca^{2+} del citoplasma en la terminación se eleva transitoriamente hasta un valor mucho más alto. La elevación de la concentración presináptica de Ca^{2+} permite que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana plasmática de la neurona presináptica. La fusión Ca^{2+}-dependiente de las vesículas sinápticas con la membrana de la terminación hace que su contenido, principalmente los neurotransmisores, sea liberado en la hendidura sináptica.

Luego de la exocitosis, los transmisores difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores específicos sobre la membrana de la neurona postsináptica. La fijación del neurotransmisor a los receptores abre los canales de la membrana postsináptica (o a veces los cierra), lo que altera así la capacidad de los iones de ingresar (o salir) en las células postsinápticas. El flujo de corriente resultante inducido por el neurotransmisor altera la conductancia y (habitualmente) el potencial de membrana de la neurona postsináptica, aumentando o disminuyendo la probabilidad de que la neurona dispare un potencial de acción. De esta forma, la información es transmitida de una neurona a otra.

Propiedades de los neurotransmisores

La idea de que la información eléctrica puede transmitirse de una neurona a la siguiente por medio de señales químicas fue el tema de un intenso de-


Mielina
2
Un potencial de acción invade la terminación presináptica
1 El transmisor es sintetizado y luego almacenado en las vesículas
3 La despolarización de la terminación presináptica produce la apertura de los canales del Ca²⁺ con puerta de voltaje
4 Influjo de Ca²⁺ a través de los canales
Vesícula sináptica
Moléculas del transmisor
5 El Ca²⁺ hace que las vesículas se fusionen con la membrana presináptica
Ca²⁺
10 Recuperación de la membrana vesicular desde la membrana plasmática
6 El transmisor es liberado en la hendidura sináptica a través de la exocitosis
A través de la dendrita
Moléculas del transmisor
Iones
Receptor del transmisor
Flujo de corriente postsináptica
9 La corriente postsináptica produce un potencial postsináptico excitador o inhibidor que cambia la excitabilidad de la célula postsináptica
8 Apertura o cierre de los canales postsinápticos
7 El transmisor se une a las moléculas receptoras en la membrana presináptica

bate durante la primera mitad del siglo XX. Un experimento clave que apoyó esta idea fue realizado en 1926 por el fisiólogo alemán Otto Loewi. Trabajando sobre una idea que presuntamente se le presentó en la mitad de la noche, Loewi probó que la estimulación eléctrica del nervio vago retarda el latido cardíaco al liberar una señal química. Loewi aisló y perfundió los corazones de dos ranas, controlando las frecuencias con las que latían (fig. 5-4). Su experimento recogía el líquido de perfusión que fluía a través del corazón esti-

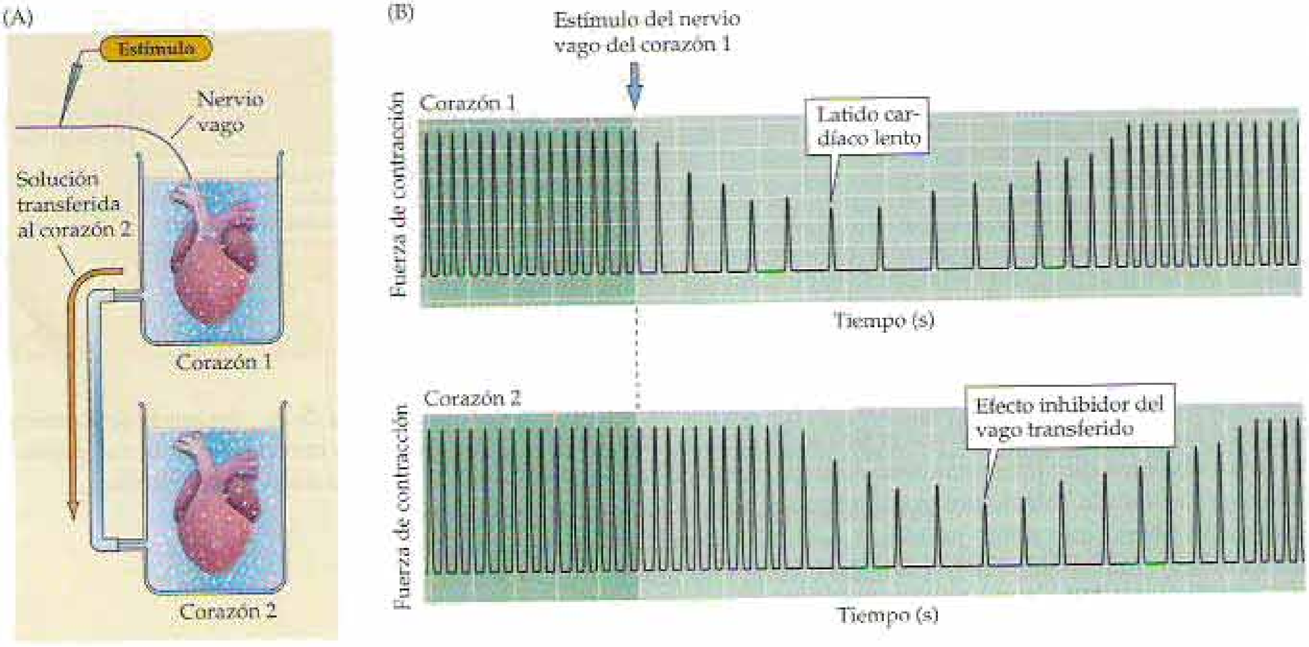
Fig. 5-3. Secuencia de acontecimientos involucrados en la transmisión en una sinapsis química típica.

mulado y transfería esta solución al segundo corazón. Cuando se estimuló el nervio vago del primer corazón, el latido de este corazón se hizo más lento. Notablemente, aún cuando el nervio vago del segundo corazón no había sido estimulado, su latido también se hizo más lento cuando estuvo expuesto al líquido de perfusión del primer corazón. Este resultado mostró que el nervio vago regula la frecuencia cardíaca liberando una sustancia química que se acumula en el perfundido. Denominada originariamente "sustancia del vago", más tarde se demostró que la sustancia era **acetilcolina (ACh)**. En la actualidad se sabe que la ACh es un neurotransmisor que no sólo actúa sobre el corazón sino en distintos blancos postsinápticos en los sistemas nerviosos central y periférico, predominantemente en la unión neuromuscular de los músculos estriados y en el sistema motor visceral (véanse caps. 6 y 20).

Con los años, fueron surgiendo algunos criterios formales que identifican de forma definitiva a una sustancia como neurotransmisor (recuadro A). Estos criterios condujeron a la identificación de más de 100 neurotransmisores diferentes, los que pueden clasificarse en dos categorías amplias: neurotransmisores de molécula pequeña y neuropéptidos (cap. 6). Contar con más de un transmisor diversifica el repertorio fisiológico de las sinapsis. Múltiples neurotransmisores pueden producir diferentes tipos de respuestas en las células postsinápticas individuales. Por ejemplo, una neurona puede ser excitada por un tipo de neurotransmisor e inhibida por otro tipo de neurotransmisor. La velocidad de las respuestas postsinápticas producidas por diferentes transmisores también difiere, lo que permite el control de la señalización eléctrica en diferentes escalas temporales. En general, los neurotransmisores de molécula pequeña median acciones sinápticas rápidas, mientras que los neuropéptidos tienden a modular funciones sinápticas en curso y más lentas.

Hasta hace relativamente poco tiempo, se pensaba que una neurona específica producía sólo un único tipo de neurotransmisor. Sin embargo, ahora está claro que muchos tipos de neuronas sintetizan y liberan dos o más neurotransmisores diferentes. Cuando se presenta más de un neurotransmisor en el interior de una terminación nerviosa, las moléculas se denominan **cotransmisores**.

Fig. 5-4. Experimento de Loewi que demuestra la neurotransmisión química. **A.** Diagrama de disposición experimental. **B.** En el lugar en que se estimulaba el nervio vago del corazón aislado de la rana, la frecuencia cardíaca disminuía (panel superior). Si se transfería el líquido de perfusión del corazón estimulado a un segundo corazón, su frecuencia disminuía también (panel inferior).



Recuadro A

Criterios que definen a un neurotransmisor

Para confirmar que una molécula actúa como neurotransmisor en una sinapsis química determinada se utilizan tres criterios primarios:

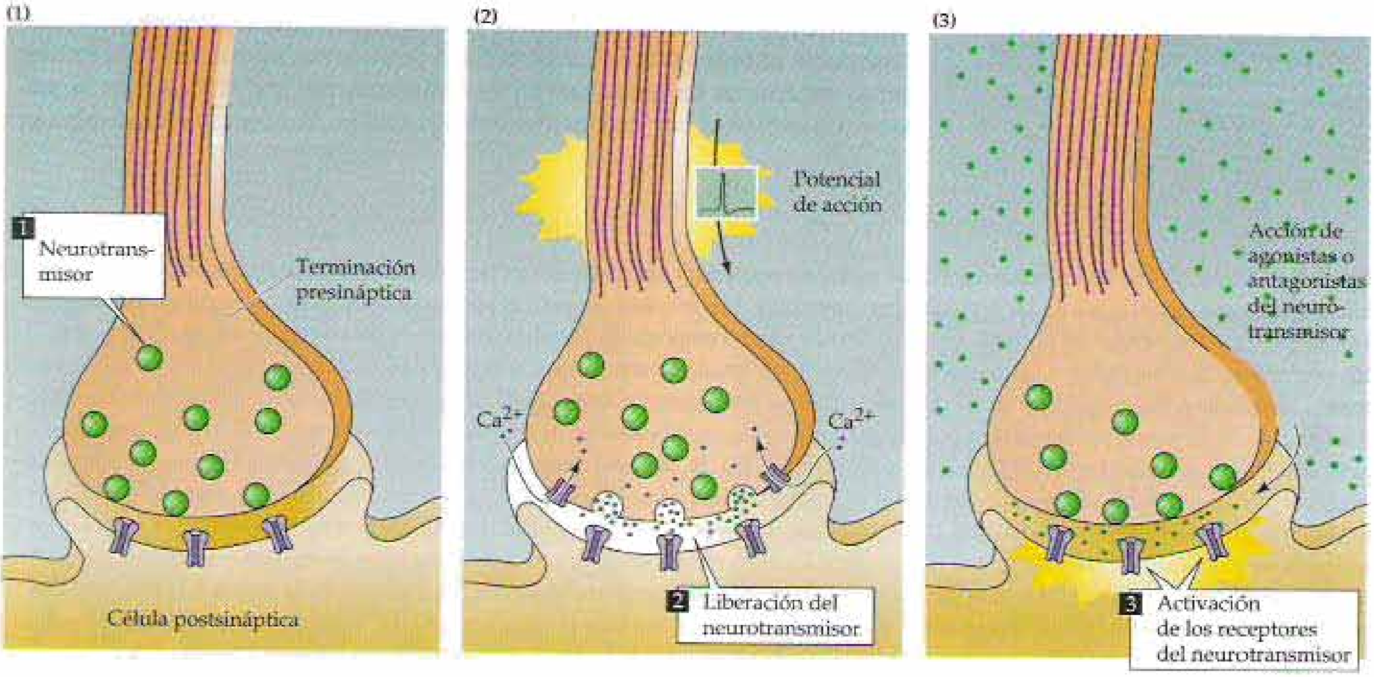
1. *La sustancia debe estar presente en el interior de la neurona presináptica.* Indudablemente, una sustancia química no puede ser secretada desde una neurona presináptica a menos que esté presente allí. Dado que se necesitan vías bioquímicas complejas para producir neurotransmisores, la demostración de que las enzimas y los precursores necesarios para sintetizar la sustancia están presentes en las neuronas presinápticas brinda pruebas adicionales de que la sustancia es utilizada como transmisor. Sin embargo, obsérvese que, como los transmisores glutamato, glicina y aspartato también son necesarios para la síntesis proteica y otras reacciones metabólicas en todas las neuronas, su presencia no es prueba suficiente para establecerlos como neurotransmisores.

2. *La sustancia debe ser liberada en respuesta a la despolarización presináptica, la cual debe ocurrir en forma Ca^{2+}-dependiente.* Otro criterio esencial para identificar a un neurotransmisor es demostrar que es liberado de la neurona presináptica en respuesta a la actividad eléctrica presináptica, y que esta liberación exige el influjo de Ca^{2+} en la terminación presináptica. Cumplir este criterio es un desafío técnico, no solo porque puede ser difícil estimular selectivamente las neuronas presinápticas, sino también porque las enzimas y los transportadores eliminan eficientemente los neurotransmisores secretados.

3. *Se deben presentar receptores específicos para la sustancia en la célula postsináptica.* Un neurotransmisor no puede actuar sobre su punto diana a menos que se presenten receptores específicos para el transmisor en la membrana postsináptica. Una forma de probar que están los receptores es mostrando que la aplicación del transmisor exógeno imita el efecto postsináptico de la estimulación presináptica. Otra forma más rigurosa de hacerlo es demostrar que los agonistas y los antagonistas que alteran la respuesta postsináptica normal tienen el mismo efecto cuando la sustancia en cuestión se aplica exógenamente. También se pueden utilizar métodos histológicos de alta resolución para mostrar que los receptores específicos están presentes en la membrana postsináptica (por detección de anticuerpos receptores marcados radiactivamente, p. ej.).

El cumplimiento de estos criterios establece inequívocamente que una sustancia dada es utilizada como trans-

La identidad de un neurotrasmisor en una sinapsis se demuestra con (1) su presencia, (2) su liberación y (3) la presencia postsináptica de los receptores específicos.


(1)
1 Neurotransmisor
Terminación presináptica
Célula postsináptica
(2)
Potencial de acción
Ca2+
Ca2+
2 Liberación del neurotransmisor
(3)
Acción de agonistas o antagonistas del neurotransmisor
3 Activación de los receptores del neurotransmisor

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

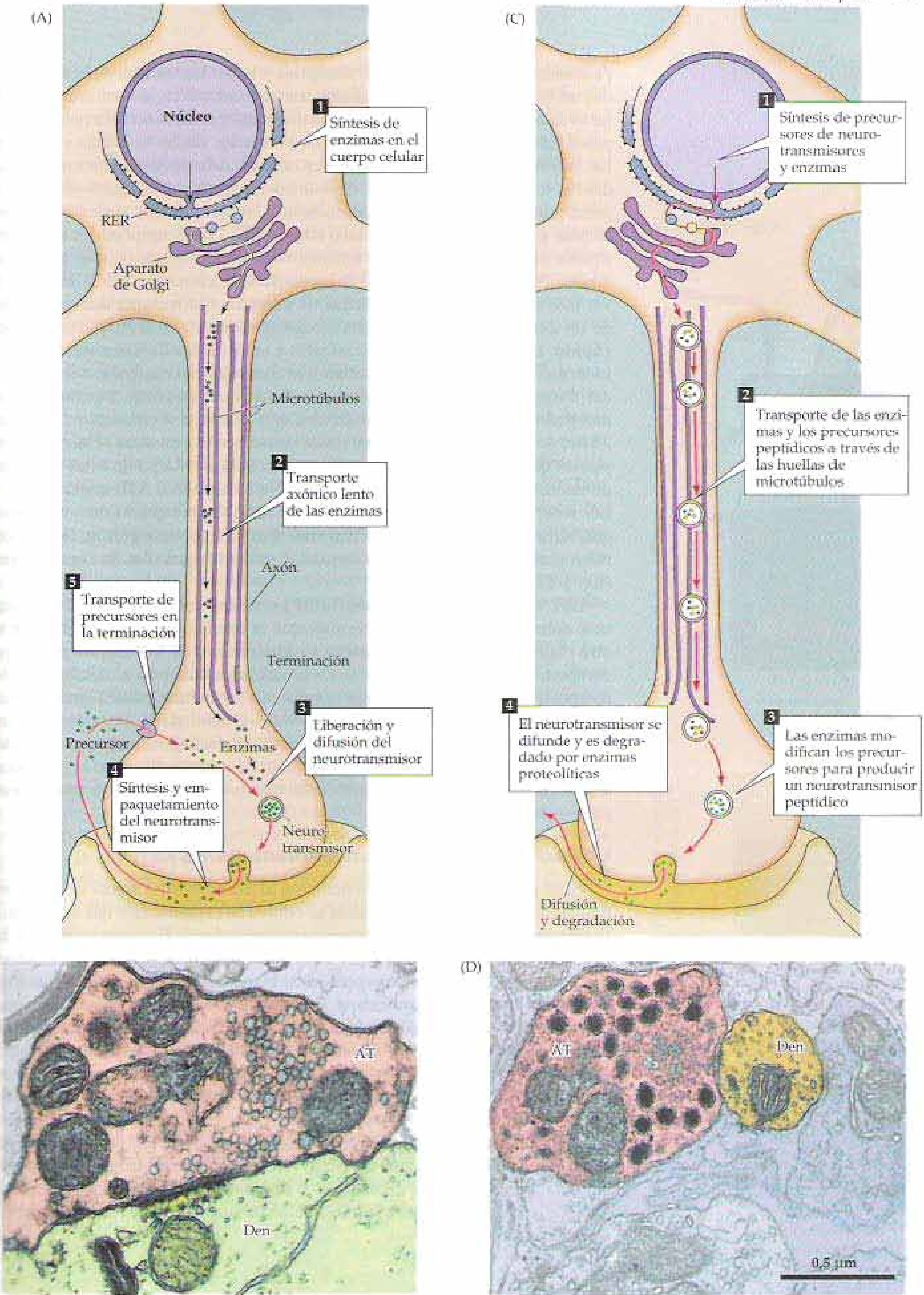
Criterios que definen a un neurotransmisor

misor en una sinapsis. Sin embargo, algunas dificultades prácticas han impedido la aplicación de estos estándares en muchos tipos de sinapsis. Por esta razón tantas sustancias deben ser denominadas neurotransmisores "putativos".

Como diferentes tipos de transmisores pueden ser empaquetados en diferentes poblaciones de vesículas sinápticas, los cotransmisores no necesariamente son liberados de manera simultánea. Cuando los neurotransmisores peptídicos y de molécula pequeña actúan como cotransmisores en la misma sinapsis, son liberados de modo diferente según el patrón de actividad sináptica: la actividad de baja frecuencia a menudo sólo libera neuropéptidos de las mismas terminaciones presinápticas. En consecuencia, las propiedades de señalización química de estas sinapsis cambian según la velocidad de la actividad.

Una transmisión sináptica eficaz requiere un control riguroso de la concentración de neurotransmisores en el interior de la hendidura sináptica. Por lo tanto, las neuronas han desarrollado una capacidad muy compleja de regular la síntesis, empaquetamiento, liberación y degradación (o eliminación) de neurotransmisores para lograr los niveles deseados de moléculas de transmisor. La síntesis de neurotransmisores de molécula pequeña ocurre localmente en el interior de las terminaciones presinápticas (fig. 5-5A). Las enzimas necesarias para sintetizar estos transmisores se producen en el cuerpo de las neuronas y son transportadas hasta el citoplasma de la terminación nerviosa a una velocidad de 0,5-5 milímetros por día por un mecanismo denominado **transporte axónico lento.** Las moléculas precursoras necesarias para formar nuevas moléculas de neurotransmisor habitualmente son captadas en la terminación nerviosa por transportadores que se encuentran en la membrana

Fig. 5-5. Metabolismo de los transmisores de molécula pequeña y los transmisores peptídicos. **A.** Los neurotransmisores de molécula pequeña son sintetizados en las terminaciones nerviosas. Las enzimas necesarias para la síntesis de los neurotransmisores se forman en el cuerpo celular de la célula presináptica (1) y son transportadas por el axón a través del transporte axónico lento (2). Los precursores son captados en las terminaciones por transportadores específicos, y la síntesis y el empaquetamiento de los neurotransmisores tienen lugar en el interior de las terminaciones nerviosas. (3) Después de la fusión y la liberación de las vesículas (4), el neurotransmisor puede ser degradado por vía enzimática. La recaptación del neurotransmisor (o sus metabolitos) comienza otro ciclo de síntesis, empaquetamiento, liberación y eliminación (5). **B.** Vesículas pequeñas de centro claro en una sinapsis entre una terminación axónica (AT) y una espina dendrítica (Den) en el sistema nervioso central. **C.** Los neurotransmisores peptídicos, y las enzimas que modifican sus precursores, son sintetizados en el cuerpo celular (1). Las enzimas y los propéptidos son empaquetados en vesículas en el aparato de Golgi. Durante el transporte axónico rápido de estas vesículas hasta las terminaciones nerviosas (2), las enzimas modifican los propéptidos para producir uno o más péptidos neurotransmisores (3). Después de la fusión y la exocitosis de las vesículas, los péptidos difunden alejándose y son degradados por enzimas proteolíticas (4). **D.** Vesículas grandes de centro denso en una terminación axónica (AT) central que hacen sinapsis en una dendrita (Den). En los casos típicos estas vesículas contienen neuropéptidos o, en algunos casos, aminas biógenas. (B, y D, tomados de Peters, Palay y Webster, 1991.)


(A)
Núcleo
1 Síntesis de enzimas en el cuerpo celular
RER
Aparato de Golgi
Microtúbulos
2 Transporte axónico lento de las enzimas
Axón
5 Transporte de precursores en la terminación
Terminación
Precursor
Enzimas
3 Liberación y difusión del neurotransmisor
4 Síntesis y empaquetamiento del neurotransmisor
Neurotransmisor
(C)
1 Síntesis de precursores de neurotransmisores y enzimas
2 Transporte de las enzimas y los precursores peptídicos a través de las huellas de microtúbulos
4 El neurotransmisor se difunde y es degradado por enzimas proteolíticas
3 Las enzimas modifican los precursores para producir un neurotransmisor peptídico
Difusión y degradación
(B)
AT
Den
(D)
AT
Den
0,5 µm

plasmática de la terminación presináptica y luego los transmisores son cargados en vesículas sinápticas mediante transportadores en la membrana vesicular (véase cap. 4). Para algunos neurotransmisores de molécula pequeña, los pasos finales de la síntesis ocurren en el interior de las vesículas sinápticas. La mayoría de los neurotransmisores de molécula pequeña son empaquetados en vesículas de 40 a 60 nm de diámetro, cuyos centros aparecen claros en micrografías electrónicas; en consecuencia, estas vesículas se denominan **vesículas pequeñas de centro claro** (fig. 5-5B). Los neuropéptidos son sintetizados en el cuerpo celular de una neurona, lo que significa que el péptido es producido en un lugar distante del sitio de secreción (fig. 5-5C). Para resolver este problema, vesículas llenas de péptidos son transportadas a lo largo de un axón y por la terminación sináptica mediante el **transporte axónico rápido**. Este proceso lleva las vesículas a velocidades de hasta 400 mm/día a lo largo de elementos del citoesqueleto llamados microtúbulos (al contrario del transporte axónico lento de las enzimas que sintetizan transmisores de molécula pequeña). Los microtúbulos son filamentos cilíndricos largos de 25 nm de diámetro, presentes en todas las neuronas y en otras células. Las vesículas que contienen péptidos son movilizadas a lo largo de estas "huellas" de microtúbulos por proteínas "motores" que requieren ATP como cinesina. Los neuropéptidos son empaquetados en vesículas sinápticas de un diámetro que varía entre 90 y 250 nm. Estas vesículas son electrodensas en las electromicrografías, de ahí que se las denomine **vesículas grandes de centro denso** (fig. 5-5D).

Una vez que un neurotransmisor ha sido secretado en la hendidura sináptica, debe ser eliminado para permitir que la célula postsináptica participe en otro ciclo de transmisión sináptica. La eliminación de los neurotransmisores comprende la difusión lejos de los receptores postsinápticos, combinada con recaptación en las terminaciones nerviosas o las células gliales circundantes, degradación por enzimas específicas o una combinación de estos mecanismos. Las proteínas transportadoras específicas eliminan la mayor parte de los neurotransmisores de molécula pequeña (o sus metabolitos) de la hendidura sináptica, entregándolos finalmente de nuevo a la terminación presináptica para su reutilización.

Liberación cuántica de los neurotransmisores

Gran parte de las pruebas condujeron al conocimiento actual de la neurotransmisión en las sinapsis químicas se obtuvo de experimentos que examinaron la liberación de ACh en las uniones neuromusculares. Estas sinapsis entre las neuronas motoras espinales y las células del músculo esquelético son sencillas, grandes y de localización periférica, lo que las hace particularmente indicadas para el análisis experimental. Estas sinapsis ocurren en espacializaciones llamadas **placas terminales** por el aspecto de platillo del sitio sobre la fibra muscular en donde el axón presináptico establece sus terminaciones (fig. 5-6A). La mayor parte de las primeras investigaciones sobre la transmisión neuromuscular fue realizada por Bernard Katz y col. en el University College London, durante las décadas de 1950 y 1960, y Katz ha sido reconocido ampliamente por sus contribuciones notables al conocimiento de la transmisión sináptica. Aunque este autor investigó fundamentalmente la unión neuromuscular de la rana, muchos experimentos ulteriores han confirmado la aplicabilidad de sus observaciones a la transmisión de sinapsis químicas en todo el sistema nervioso.

Cuando se utiliza un microelectrodo intracelular para registrar el potencial de membrana de una célula muscular, se puede observar que un potencial de acción en la neurona motora presináptica produce una despolarización transitoria de la fibra muscular postsináptica. Este cambio en el potencial de membrana, llamado **potencial de placa terminal (PPT)** por lo habitual es suficientemente grande como para llevar el potencial de membrana de la fibra muscular muy por encima del umbral para producir un potencial de acción postsináptico (fig. 5-6B). El potencial de acción postsináptico desencadenado por el PPT hace que la fibra muscular se contraiga. Al contrario de las sinapsis eléctricas, existe una demora acentuada entre el momento en que la neurona motora presináptica es estimulada y el momento en que ocurre el PPT en la célula muscular postsináptica. Esta demora es característica de todas las sinapsis químicas.

Uno de los hallazgos fundamentales de Katz, en estudios que realizó de manera conjunta con Paul Fatt en 1951, fue que los cambios espontáneos en el potencial de membrana de la célula muscular ocurren incluso en ausencia de estimulación de la neurona motora presináptica (fig. 5-6C). Estos cambios tienen la misma forma que los PPT, pero son mucho más pequeños (típicamente una amplitud inferior a 1 mV, comparada con el PPT de quizá 40 a 50 mV). Tanto los PPT como estos fenómenos espontáneos pequeños son sensibles a los agentes farmacológicos que bloquean los receptores colinérgicos postsinápticos, como el curare (véase recuadro B en cap. 6). Estos paralelismos y otros entre los PPT y las despolarizaciones espontáneas condujeron a Katz y col. a denominar a los hechos espontáneos **potencial de placa terminal en miniatura** o **PPTM**.

La relación entre el potencial de placa terminal completo y los PPTM fue aclarada mediante un análisis cuidadoso de las amplitudes de los PPT. Estos últimos proporcionan un ensayo eléctrico conveniente de la secreción de los neurotransmisores desde la terminación de la neurona motora; sin embargo, medirlo es complicado por la necesidad de evitar que la contracción muscular desaloje el microelectrodo. El método habitual para eliminar las contracciones musculares es reducir la concentración de Ca^{2+} en el medio extracelular o bloquear parcialmente los receptores colinérgicos postsinápticos con el agente curare. Como es de esperar a partir del esquema que se muestra en la figura 5-3, la reducción de la concentración de Ca^{2+} reduce la secreción del neurotransmisor, descendiendo así la magnitud del PPT por debajo del umbral para la producción del potencial de acción postsináptico y permitiendo

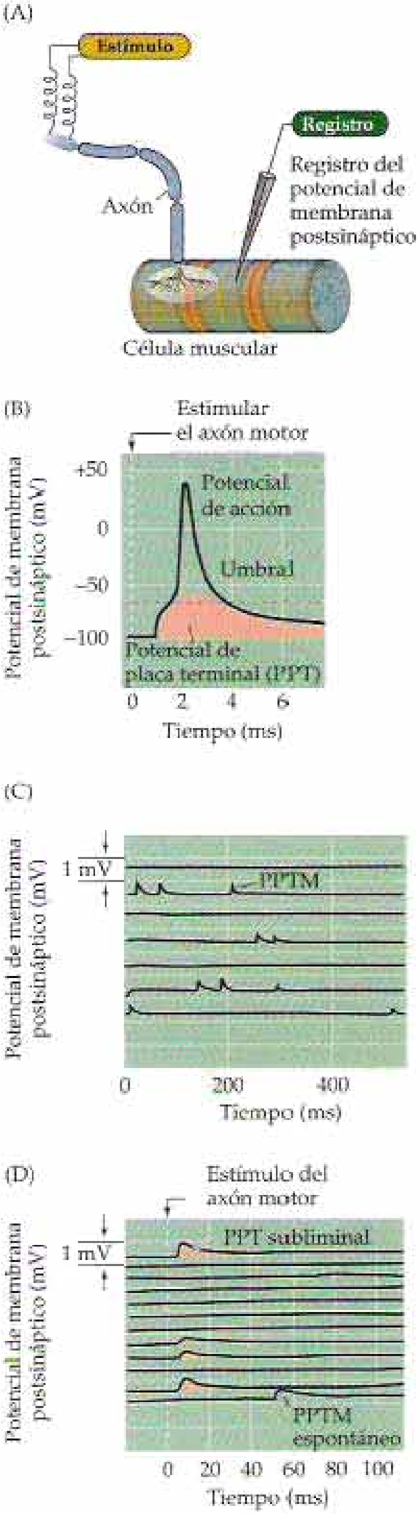


Fig. 5-6. Transmisión sináptica en la unión neuromuscular. **A.** Disposición experimental, que típicamente utiliza el músculo de rana o de rata. El axón de la neurona motora que inerva la fibra muscular es estimulado con un electrodo extracelular, mientras se inserta un microelectrodo intracelular en la célula muscular postsináptica para registrar sus respuestas eléctricas. **B.** Los potenciales de placa terminal (PPT) provocados por la estimulación de una neurona motora se encuentran normalmente por encima del umbral y, por lo tanto, producen un potencial de acción en la célula muscular postsináptica. **C.** Los PPT en miniatura (PPTM) espontáneos se desarrollan en ausencia de estimulación presináptica. **D.** Cuando la unión neuromuscular es bañada en una solución que tiene baja concentración de Ca^{2+}, la estimulación de la neurona motora evoca PPT cuyas amplitudes están reducidas hasta el tamaño aproximado de los PPTM. (Tomado de Fatt y Katz, 1952.)

medirlo con mayor precisión. En esas condiciones, la estimulación de la neurona motora produce PPT muy pequeños que fluctúan en amplitud de un ensayo a otro (fig. 5-6D). Estas fluctuaciones brindan un conocimiento considerable acerca de los mecanismos responsables de la liberación del neurotransmisor. En particular, la respuesta provocada con bajo Ca^{2+} parece ser el resultado de la liberación de cantidades unitarias de ACh por la terminación nerviosa presináptica. Por lo tanto, la amplitud de la respuesta provocada más pequeña es notablemente similar al tamaño de los PPTM aislados (compárese fig. 5-6C y D). De acuerdo con esta similitud, los incrementos en la respuesta del PPT (fig. 5-7A) ocurren en unidades que tienen aproximadamente el tamaño de PPTM aislados (fig. 5-7B). Estas fluctuaciones "cuánticas" en la amplitud de los PPT le indicaron a Katz y col. que éstos estaban formados por unidades individuales, cada una equivalente a un PPTM.

La idea de que los PPT representan la liberación simultánea de muchas unidades similares a PPTM puede ser evaluada estadísticamente. Un método de análisis estadístico basado en la ocurrencia independiente de eventos unitarios (llamado estadístico de Poisson) predice que la distribución de las amplitudes de los PPT debe ser similar durante gran cantidad de ensayos de estimulación, bajo la presunción de que los PPT están formados por eventos unitarios como PPTM (véase fig. 5-7B). La distribución de las amplitudes de los PPT determinada experimentalmente es compatible con lo esperado si la liberación del transmisor de la neurona motora es efectivamente cuántica (la curva roja en fig. 5-7A). Estos análisis confirmaron la idea de que la liberación de acetilcolina ocurre en paquetes separados, cada uno equivalente a un PPTM. Por lo tanto, un potencial de acción presináptico produce un PPT postsináptico porque sincroniza la liberación de muchos cuantos de transmisor.

Liberación de transmisores de las vesículas sinápticas

El descubrimiento de la liberación cuántica de paquetes de neurotransmisor planteó inmediatamente el interrogante de cómo se forman esos cuantos y cómo se descargan en la hendidura sináptica. Aproximadamente en la época en que Katz y col. descubrían la liberación cuántica de neurotransmisor, la microscopia electrónica puso en evidencia, por primera vez, la presencia de vesículas sinápticas en las terminaciones presinápticas. Uniendo estos dos descubrimientos, Katz y otros autores propusieron que las vesículas sinápticas cargadas con neurotransmisor constituían la fuente de los cuantos. Algunos estudios bioquímicos ulteriores mostraron que las vesículas sinápticas eran los repositorios de los transmisores. Estos estudios han mostrado que la acetilcolina está altamente concentrada en las vesículas sinápticas de las neuronas motoras, en donde se presenta en una concentración de unos 100 m*M*. Dado el diámetro de una vesícula sináptica pequeña de centro claro (~50 nm), una vesícula sináptica contiene aproximadamente 10.000 moléculas de neurotransmisor. Este número se corresponde muy bien con la cantidad de ACh que debe aplicarse en una unión neuromuscular para imitar un PPTM, lo que proporciona otro sustento a la idea de que los cuantos surgen de la descarga del contenido de una sola vesícula sináptica.

Para probar que los cuantos son causados por la fusión de vesículas sinápticas individuales con la membrana plasmática, es necesario mostrar que cada vesícula fusionada produce el registro postsináptico de un único evento cuántico. Este desafío fue logrado a fines de la década de 1970, cuando John Heuser, Tom Reese y col. correlacionaron las mediciones de la fusión vesicu-

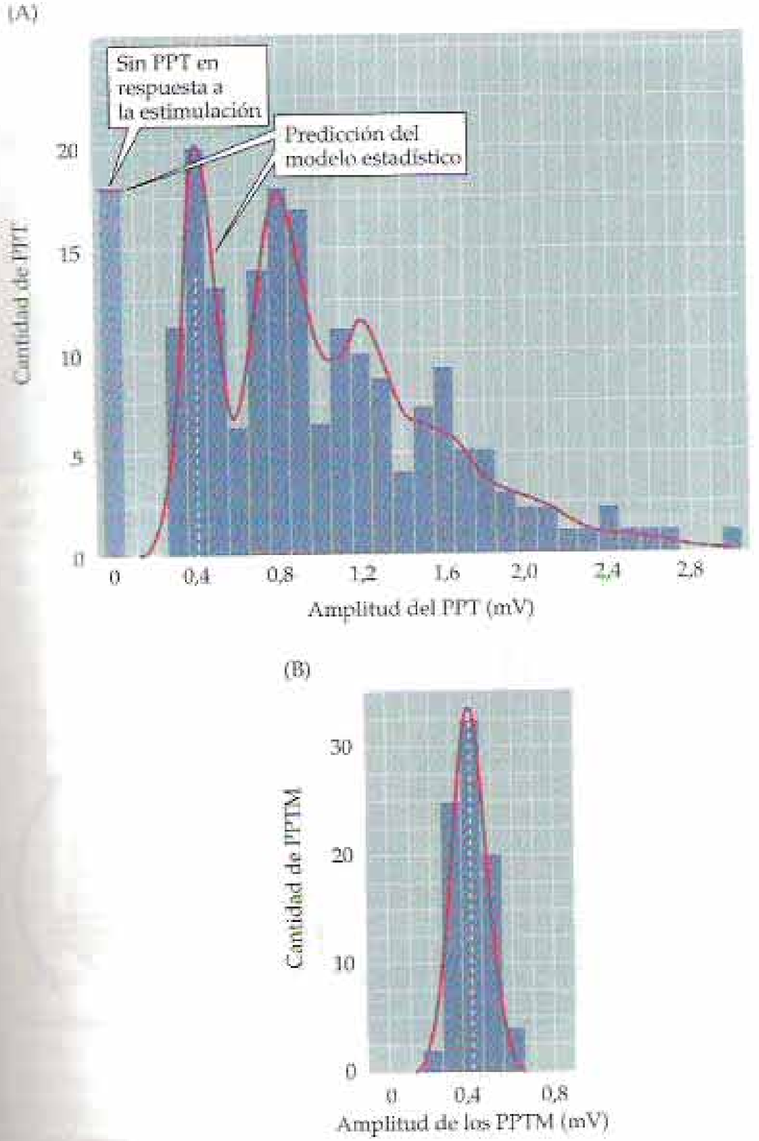


Fig. 5-7. Distribución en cuantos de las amplitudes de los PPT provocados en una solución con baja concentración de Ca^{2+}. Los picos de las amplitudes de los PPT (**A**) tienden a desarrollarse en múltiplos enteros de la amplitud media de PPTM, cuya distribución de amplitudes se muestra en (**B**). La barra más a la izquierda en la distribución de las amplitudes en los PPT muestra ensayos en los cuales la estimulación presináptica no pudo obtener un PPT en la célula muscular. La curva roja indica la predicción de un modelo estadístico basado sobre la presunción de que los PPT son el resultado de la liberación independiente de múltiples cuantos similares a PPTM. La equiparación observada, que incluye el número predicho de fracasos, apoya esta interpretación. (Tomado de Boyd y Martin, 1955.)

lar con el contenido cuántico de los PPT en la unión neuromuscular. En sus experimentos, se midió el número de vesículas que se fusionaron con la membrana plasmática presináptica mediante microscopia electrónica en las terminaciones que habían sido tratadas con una droga (4-aminopiridina, o 4-AP) que aumentaba la cantidad de eventos de fusión de vesículas producidos por los potenciales de acción aislados (fig. 5-8A). Se efectuaron mediciones eléctricas paralelas del contenido cuántico de los PPT así obtenidos. La comparación de la cantidad de fusiones de vesículas sinápticas observadas con microscopia electrónica y la cantidad de cuantos liberados en la sinapsis mostró que la correlación entre las dos medidas era buena (fig. 5-8B). Estos resultados aún son una de las líneas más firmes de apoyo para la idea de que un cuanto de liberación de transmisor se debe a la fusión de una vesícula sináptica con la membrana presináptica. La evidencia ulterior, basada sobre otro método para medir la fusión de las vesículas, no ha dejado ninguna duda acerca de la validez de esta interpretación general de la transmisión de las sinapsis químicas. La investigación muy reciente ha identificado estructuras en el interior de la terminación presináptica que conectan las vesículas con la

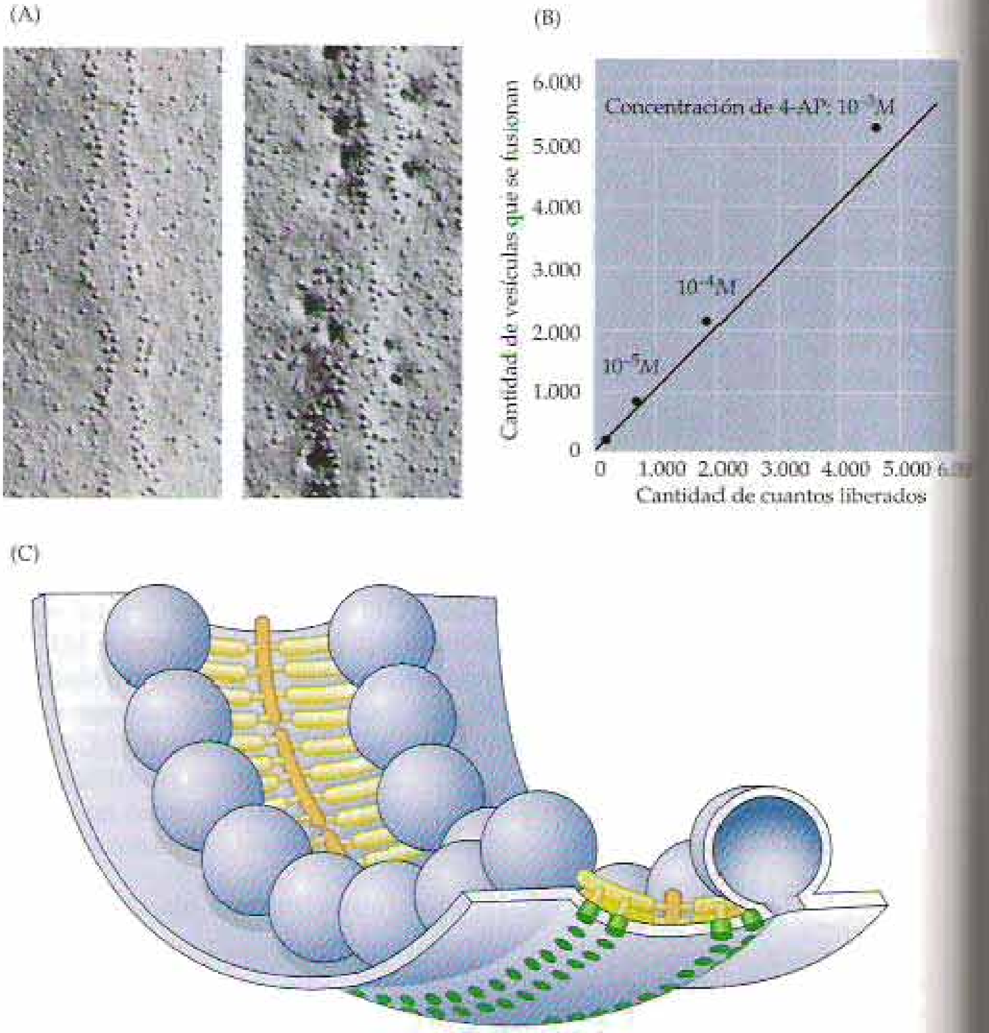
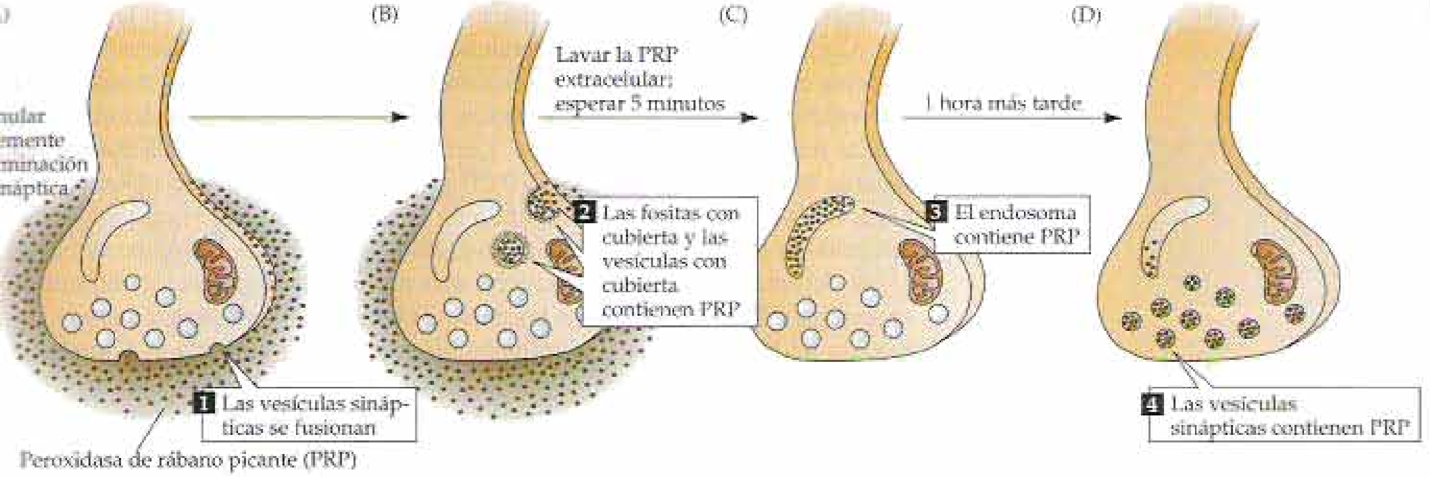

(A)
(B)
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0
Cantidad de vesículas que se fusionan
Concentración de 4-AP: $10^{-3}M$
$10^{-4}M$
$10^{-5}M$
0
1.000
2.000
3.000
4.000
5.000
Cantidad de cuantos liberados
(C)

Fig. 5-8. Relación entre la exocitosis de vesículas sinápticas y la liberación cuántica de transmisores. **A.** Se utilizó una técnica especial de microscopia electrónica denominada microscopia de criofractura para visualizar la fusión de vesículas sinápticas en las terminaciones presinápticas de neuronas motoras de rana. *Izquierda*: imagen de la membrana plasmática de una terminación presináptica no estimulada. *Derecha*: imagen de la membrana plasmática de una terminación estimulada por un potencial de acción. La estimulación produce la aparición de estructuras similares a hoyuelos que representan la fusión de vesículas sinápticas con la membrana presináptica. La imagen es como si se observaran sobre los sitios de liberación desde el exterior de la terminación presináptica. **B.** Comparación del número de fusiones de vesículas observadas con el número de cuantos liberados por un potencial de acción presináptico. Se varió la liberación del transmisor utilizando una droga (4-AP) que afecta la duración del potencial de acción presináptico, cambiando así la cantidad de calcio que ingresa durante el potencial de acción. La línea diagonal es la relación 1:1 esperada si cada vesícula que se abriera liberara un único cuanto de transmisor. **C.** Estructura fina de los sitios de fusión de las vesículas de las terminaciones presinápticas de la rana. Las vesículas sinápticas están dispuestas en hileras y están conectadas entre sí y con la membrana plasmática por distintas estructuras proteináceas (amarillo). Se cree que las estructuras verdes en la membrana presináptica, que corresponden a las hileras de partículas observadas en **A** son canales del Ca^{2+}. (A y B, tomados de Heuser y col., 1979; C tomado de Harlow y col., 2001.)

membrana plasmática y pueden estar involucradas en la fusión de la membrana (fig. 5-8C).

Reciclado local de las vesículas sinápticas

La fusión de las vesículas sinápticas hace que se agregue nueva membrana a la membrana plasmática de la terminación presináptica, pero el agregado no es permanente. Si bien una tanda de exocitosis puede aumentar espectacularmente el área de superficie de las terminaciones presinápticas, esta membrana en exceso es eliminada en algunos minutos. Heuser y Reese realizaron otro conjunto importante de experimentos que mostraron que la membrana de la vesícula fusionada es recuperada y captada nuevamente en el citoplasma de la terminación nerviosa (proceso denominado endocitosis). Los experimentos, que se volvieron a realizar en la unión neuromuscular de la rana, se basaron en el llenado de la hendidura sináptica con peroxidasa de rábano picante (PRP), una enzima que produce un producto de reacción denso que se puede observar con el microscopio electrónico. Bajo condiciones experimentales apropiadas, se puede visualizar la endocitosis por la captación de la peroxidasa en la terminación nerviosa (fig. 5-9). Para activar la endocitosis, se estimu-


ular
mente
minación
náptica
(B)
Lavar la PRP
extracelular;
esperar 5 minutos
(C)
1 hora más tarde
(D)
1 Las vesículas sinápticas se fusionan
Peroxidasa de rábano picante (PRP)
2 Las fositas con cubierta y las vesículas con cubierta contienen PRP
3 El endosoma contiene PRP
4 Las vesículas sinápticas contienen PRP

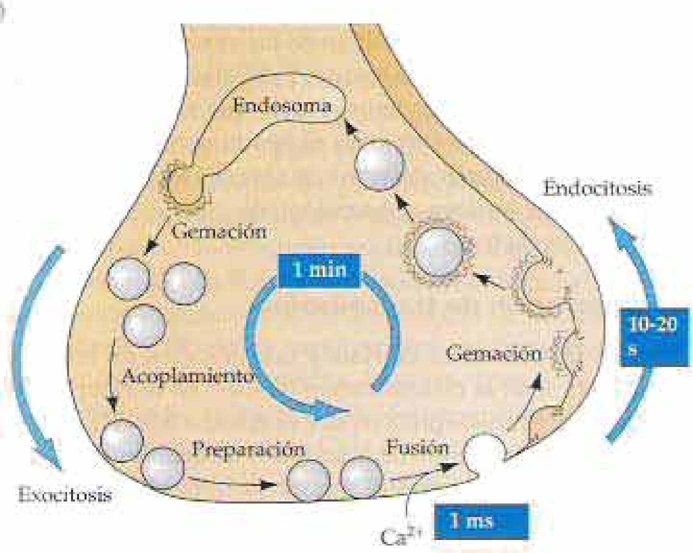

Endosoma
Endocitosis
Gemación
1 min
10-20 s
Gemación
Acoplamiento
Preparación
Fusión
Exocitosis
Ca^{2+}
1 ms

Fig. 5-9. Reciclado local de vesículas sinápticas en las terminaciones presinápticas. **A.** La peroxidasa de rábano picante (PRP) introducida en la hendidura sináptica fue utilizada para seguir el destino de la membrana recuperada desde la membrana plasmática presináptica. La estimulación de endocitosis por potenciales de acción presinápticos hace que la PRP sea captada en las terminaciones presinápticas a través de una vía que incluye (**B**) vesículas con cubierta y (**C**) endosomas. **D.** Finalmente, la PRP se encuentra en las vesículas sinápticas recién formadas. **E.** Interpretación de los resultados que se muestran en **A-D**. La fusión de las vesículas con la membrana presináptica regulada por el calcio es seguida por la recuperación endocitósica de la membrana vesicular a través de las vesículas con cubierta y los endosomas, y la nueva formación ulterior de nuevas vesículas sinápticas. (Tomado de Heuser y Reese, 1973.)

ló la terminación presináptica con un tren de potenciales de acción, y se siguió el destino ulterior de la PRP mediante microscopia electrónica. Inmediatamente después de la estimulación se encontró peroxidasa de rábano picante en orgánulos endocitósicos especiales denominados vesículas con cubierta (fig. 5-9A, B). Sin embargo, algunos minutos más tarde, las vesículas con cubierta habían desaparecido y la PRP se encontraba en un orgánulo diferente, el endosoma (fig. 5-9C). Por último, aproximadamente una hora después de estimular la terminación, apareció el producto de reacción de la PRP en el interior de las vesículas sinápticas (fig. 5-9D).

Estas observaciones indican que la membrana de las vesículas sinápticas es reciclada en el interior de la terminación presináptica a través de la secuencia resumida en la figura 5-9E. En este proceso, llamado **ciclo de las vesículas sinápticas**, la membrana vesicular reciclada atraviesa diversos compartimientos intracelulares –vesículas con cubiertas y endosomas– y finalmente es utilizada para formar nuevas vesículas sinápticas. Las vesículas recién formadas se almacenan en un pool de reserva en el interior del citoplasma hasta que deban participar nuevamente en la liberación de un neurotransmisor. Estas vesículas son movilizadas del pool de reserva, acopladas con la membrana plasmática presináptica y estimuladas a participar nuevamente en la exocitosis. Algunos experimentos más recientes, que emplearon un marcador fluorescente en lugar de PRP, han determinado el curso temporal del reciclado de las vesículas sinápticas. Estos estudios indican que la totalidad del ciclo vesicular requiere aproximadamente 1 minuto, y la gemación de la membrana durante la endocitosis requiere 10-20 segundos. Como puede observarse a partir de la demora de 1 milisegundo en la transmisión que siguió a la excitación de la terminación presináptica (véase fig. 5-6B), la fusión de la membrana durante la exocitosis es mucho más rápida que la gemación durante la endocitosis. Por lo tanto, todos los pasos de reciclado interpuestos entre la gemación de la membrana y la refusión ulterior de una vesícula se completan en menos de un minuto.

Los precursores de las vesículas sinápticas se producen *originariamente* en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi en el cuerpo de las células neuronales. Debido a la larga distancia entre el cuerpo celular y la terminación presináptica en la mayoría de las neuronas, el transporte de las vesículas desde el soma no permitiría el rápido relleno de las vesículas sinápticas durante la actividad neural continua. Por lo tanto, el reciclado local es muy apropiado para la anatomía peculiar de las neuronas, lo que brinda a las terminaciones nerviosas el medio para proporcionar el aporte continuo de vesículas sinápticas. Como podría esperarse, defectos en el reciclado de las vesículas sinápticas pueden producir trastornos neurológicos graves, algunos de los cuales se describen en el recuadro B.

Papel del calcio en la secreción de transmisores

Como se observó en los experimentos de Katz y col. descritos en las secciones precedentes, la reducción de la concentración de Ca^{2+} en el exterior d una terminación nerviosa motora presináptica reduce el tamaño del PPT (compárese fig. 5-6B y D). Además, la medición de la cantidad de cuantos de transmisores liberados en esas condiciones muestra que la razón para que el PPT se haga más pequeño es que la reducción de la concentración de Ca^{2+} dism nuye la cantidad de vesículas que se fusionan con la membrana plasmática d la terminación. Un paso importante en el conocimiento acerca de *cómo* el Ca regula la fusión de las vesículas sinápticas fue el descubrimiento de que la terminaciones presinápticas tienen canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje en su membranas plasmáticas (véase cap. 4).

La primera indicación de los canales del Ca^{2+} presinápticos derivó d Katz y Ricardo Miledi. Estos autores observaron que las terminaciones presinápticas tratadas con tetrodotoxina (que bloquea los canales del Na^+; véas cap. 3) podían seguir produciendo un potencial de acción. La explicación p ra este hallazgo sorprendente fue que la corriente seguía fluyendo a través d los canales del Ca^{2+}, que sustituían a la corriente transportada comúnmen por los canales del Na^+ bloqueados. Los experimentos ulteriores de pinzamiento de voltaje, realizados en una terminación presináptica gigante de c lamar (fig. 5-10A), confirmaron la presencia de canales del Ca^{2+} con puer de voltaje en la terminación presináptica (fig. 5-10B). Estos experiment mostraron que la cantidad de neurotransmisor liberada es muy sensible a cantidad exacta de Ca^{2+} que ingresa. Además, el bloqueo de estos canales d Ca^{2+} con fármacos también inhibe la liberación de transmisores (fig. 5-10 derecha). Todas estas observaciones confirman que los canales del Ca^{2+} c puerta de voltaje están involucrados directamente en la neurotransmisión. P

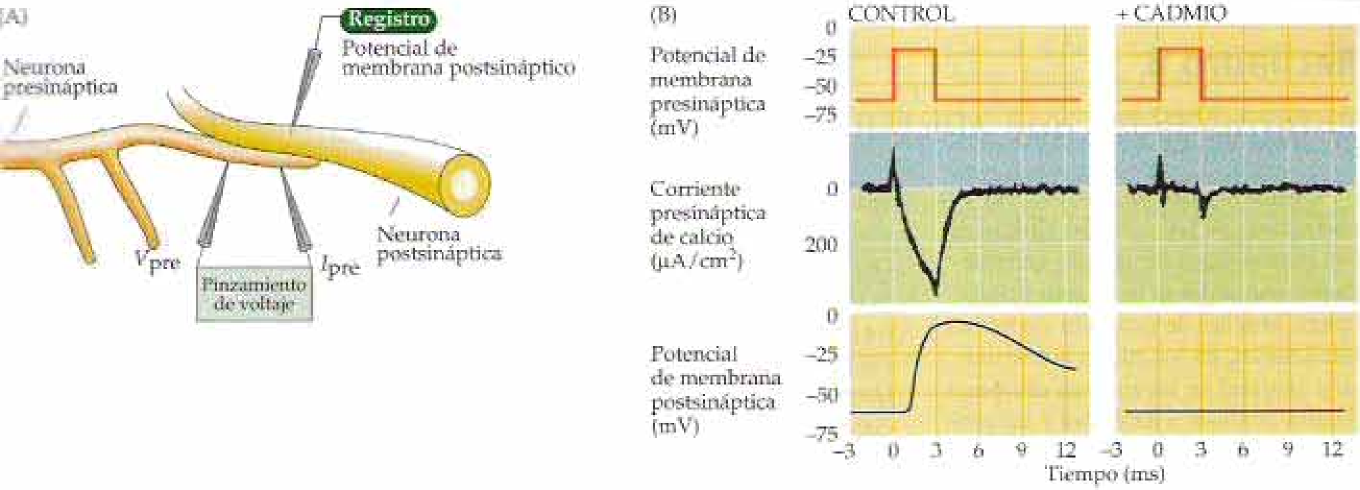


Fig. 5-10. La entrada de Ca^{2+} a través de los canales del calcio dependientes del voltaje específicos en las terminaciones presinápticas produce la liberación del transmisor. **A.** Disposición experimental utilizando una sinapsis extraordinariamente grande del calamar. El método de pinzamiento de voltaje detecta corrientes que fluyen a través de la membrana presináptica cuando el potencial de membrana es despolarizado. **B.** Los agentes farmacológicos que bloquean las corrientes que fluyen a través de los canales del Na^+ y del K^+ ponen en evidencia una corriente remanente hacia el interior que fluye a través de los canales del Ca^{2+}. Este influjo de calcio desencadena la secreción del transmisor, según lo indica un cambio en el potencial de membrana postsináptico. El tratamiento del mismo terminal presináptico con cadmio, un bloqueante de los canales del calcio, elimina tanto la corriente presináptica de calcio como la respuesta postsináptica. (Tomado de Augustine y Eckert, 1984.)

lo tanto, los potenciales de acción presinápticos abren los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje, con un influjo de Ca^{2+} resultante.

El hecho de que el ingreso de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas produzca una elevación en la concentración de Ca^{2+} dentro de la terminación ha sido documentada mediante imágenes microscópicas de terminaciones llenas con colorantes fluorescentes sensibles al Ca^{2+} (fig. 5-11A). Las consecuencias de la elevación en la concentración presináptica de Ca^{2+} para la liberación de los neurotransmisores se ha demostrado de dos modos. Primero, la microinyección de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas desencadena la liberación de transmisores en ausencia de potenciales de acción persinápticos (fig. 5-11B). Segundo, la microinyección presináptica de quelantes del calcio (sustancias químicas que fijan Ca^{2+} y mantienen amortiguada su concentración en bajos niveles) impide que los potenciales de acción presinápticos produzcan secreción del transmisor (fig. 5-11C). Estos resultados prueban sin duda alguna que una elevación en la concentración presináptica de Ca^{2+} es necesaria y suficiente para la liberación de los neurotransmisores. Por lo tanto, como sucede con muchas otras formas de señalización neuronal (véase cap. 7), el Ca^{2+} sirve como segundo mensajero durante la liberación del transmisor.

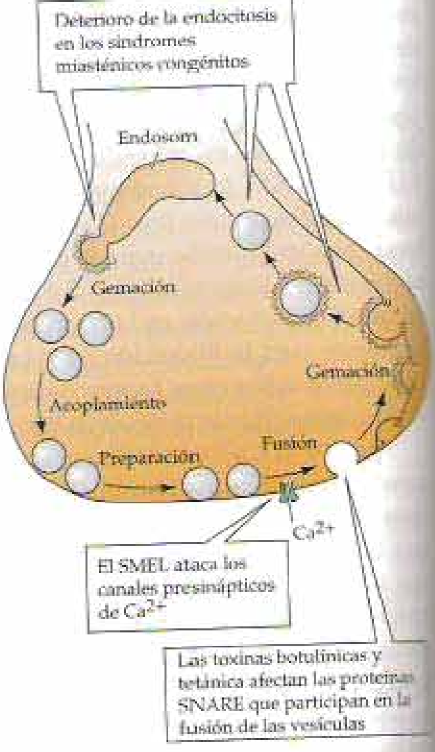
Aunque el Ca^{2+} es un desencandente universal para la liberación de transmisores, no todos los transmisores son liberados con la misma velocidad. Por ejemplo, aunque la secreción de ACh de las neuronas motoras sólo requiere una fracción de un milisegundo (véase fig. 5-6), la liberación de neuropéptidos requiere descargas de alta frecuencia de potenciales de acción durante muchos segundos. Estas diferencias en la velocidad de liberación probablemente surgen de diferencias en la disposición espacial de las vesículas en relación con los canales del Ca^{2+} presinápticos. Tal vez esto sea más evidente en los casos en que las moléculas pequeñas y los péptidos sirven como cotransmisores (fig. 5-12). Aunque las vesículas pequeñas de centro claro que contienen transmisores de molécula pequeña típicamente se encuentran acopladas en la membrana plasmática antes del ingreso de Ca^{2+}, las vesículas grandes de centro denso que contienen transmisores peptídicos están más alejadas de la membrana plasmática (véase fig. 5-5D). Con bajas frecuencias de descarga, la concentración de Ca^{2+} puede aumentar sólo de modo local en la membrana plasmática presináptica, en la vecindad de los canales del Ca^{2+} abiertos, lo que limita la liberación a transmisores de molécula pequeña des-

Recuadro B
Enfermedades que afectan la terminación presináptica

Distintos pasos en la exocitosis y la endocitosis de las vesículas sinápticas son puntos diana de algunas enfermedades neurológicas raras pero debilitantes. Muchas de éstas son síndromes miasténicos, en los cuales la transmisión anormal en las sinapsis neuromusculares conduce a debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos (véase recuadro B en cap. 7). Uno de los ejemplos mejor conocidos de estos trastornos es el síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert (SMEL), complicación ocasional de pacientes con ciertos tipos de cáncer. Biopsias de tejido muscular tomadas de pacientes con SMEL permiten efectuar registros intracelulares idénticos a los que se muestran en la figura 5-6. Estos registros han demostrado que cuando se estimula una neurona motora, se reduce mucho el número de cuantos contenidos en los PPT individuales, aunque la amplitud de los PPTM es normal. Por lo tanto, el SMEL deteriora la liberación provocada por el neurotransmisor, pero no afecta el tamaño de los cuantos individuales.

Varias líneas de prueba indican que esta reducción en la liberación del neurotransmisor se debe a una pérdida de canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje en la terminación presináptica de las neuronas motoras (véase fig.). Por lo tanto, el defecto en la transmisión neuromuscular puede superarse aumentando la concentración extracelular de Ca^{2+} y algunos estudios anatómicos indican una menor densidad de proteínas de los canales del Ca^{2+} en la membrana plasmática presináptica. La pérdida de canales del Ca^{2+} presinápticos en el SMEL aparentemente surge de un defecto en el sistema inmune. La sangre de pacientes con SMEL tiene una concentración muy alta de anticuerpos que se unen a los canales del Ca^{2+} y parece probable que estos anticuerpos sean la causa primaria del SMEL. Por ejemplo, la eliminación de los anticuerpos contra los canales del Ca^{2+} de la sangre de pacientes con SMEL mediante plasmaféresis reduce la debilidad muscular. Asimismo, los agentes inmunosupresores también pueden aliviar los síntomas del SMEL. Tal vez lo más contundente sea que la inyección de estos anticuerpos en animales de experimentación produce debilidad muscular y una transmisión neuromuscular anormal. No está claro por qué el sistema inmune genera anticuerpos contra los canales del Ca^{2+}. La mayoría de los pacientes con SMEL tienen un carcinoma a células pequeñas, una forma de cáncer de pulmón que puede iniciar de algún modo la respuesta inmune a los canales del Ca^{2+}. Cualquiera sea el origen, la unión de los anticuerpos a los canales del Ca^{2+} produce una reducción en las corrientes de los canales del Ca^{2+}. Es este defecto inducido por los anticuerpos en la entrada presináptica de Ca^{2+} lo que explica la debilidad muscular asociada con el SMEL.

Los síndromes miasténicos congénitos son trastornos genéticos que también producen debilidad muscular al afectar la transmisión neuromuscular. Algunos de estos síndromes afectan la acetilcolinesterasa que degrada la acetilcolina en la hendidura sináptica, mientras que otros surgen por el ataque autoinmune de los receptores colinérgicos (véase recuadro C en cap. 6). Sin embargo, algunos síndromes miasténicos congénitos surgen por defectos en la liberación de acetilcolina debido a una alteración del tráfico de vesículas sinápticas en el interior de la terminación de la neurona motora. Las sinapsis neuromusculares en algunos de estos pacientes tienen PPT con un contenido cuántico reducido, déficit especialmente prominente cuando la sinapsis es estimulada repetidas veces. La microscopia electrónica muestra que las terminaciones nerviosas motoras presinápticas tienen una cantidad muy reducida de vesículas sinápticas. El defecto en la liberación del neurotransmisor evidentemente es el resultado de una cantidad insuficiente de vesículas sinápticas disponibles para la liberación durante la


Deterioro de la endocitosis en los síndromes miasténicos congénitos
Endosom
Gemación
Gemación
Acoplamiento
Preparación
Fusión
Ca^{2+}
El SMEL ataca los canales presinápticos de Ca^{2+}
Las toxinas botulínicas y tetánica afectan las proteín SNARE que participan en la fusión de las vesículas

Puntos diana presinápticos de distintos trastornos neurológicos.

actividad presináptica sostenida. Los orígenes de esta escasez de vesículas sinápticas no están claros, pero podría ser el resultado de un deterioro en la endocitosis en la terminación nerviosa (véase fig.) o por un aporte reducido de vesículas desde el cuerpo celular de la neurona motora.

Otros pacientes que padecen miastenia familiar del lactante parecen tener una debilidad neuromuscular que surge por reducciones en el tamaño de los cuantos individuales, más que en la cantidad de cuantos liberados. Las terminaciones nerviosas motoras de estos pacientes tienen vesículas sinápticas en cantidad normal, pero de tamaño más pequeño. Este hallazgo sugiere un tipo diferente de lesión genética que altera de alguna forma la formación de nuevas vesículas sinápticas luego de la endocitosis, dejando así menos acetilcolina en cada vesícula.

Otro trastorno de la liberación sináptica del transmisor es el resultado del envenenamiento por bacterias anaerobias *Clostridium*. Este género de microorganismos produce algunas de las toxinas más potentes conocidas, que incluyen varias toxinas botulínicas y la toxina tetánica. Tanto el botulismo como el tétanos son trastornos potencialmente fatales.

El botulismo se puede desarrollar por consumir alimentos que contienen bacterias *Clostridium* o por la infección de heridas con las esporas de estos organismos ubicuos. En cualquier caso, la presencia de la toxina puede producir parálisis de las sinapsis neuromusculares periféricas debido a la abolición de la liberación de neurotransmisores. Esta interferencia con la transmisión neuromuscular hace que el músculo esquelético se debilite, y en los casos extremos produce parálisis del diafragma y otros músculos necesarios para la respiración. Las toxinas botulínicas también bloquean las sinapsis que inervan los músculos lisos de varios órganos, y dan origen a disfunción motora visceral.

En los casos típicos, el tétanos es el resultado de la contaminación de heridas punzantes por bacterias *Clostridium* que producen toxina tetánica. Al contrario del botulismo, la intoxicación tetánica bloquea la liberación de transmisores inhibidores desde las interneuronas en la médula espinal. Este efecto produce una pérdida de inhibición sináptica sobre las neuronas motoras espinales, lo que genera hiperexcitación del músculo esquelético y contracciones tetánicas en los músculos afectados (de ahí el nombre de la enfermedad).

Aunque sus consecuencias clínicas son espectacularmente diferentes, las toxinas de los clostridios poseen un mecanismo de acción común (véase fig.). La toxina tetánica y las toxinas botulínicas actúan dividiendo las proteínas SNARE que participan en la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática presináptica (véase el recuadro C). Esta acción proteolítica presuntamente explica el bloqueo de la liberación del transmisor en las sinapsis afectadas. Las diferentes acciones de estas toxinas sobre la transmisión sináptica en las sinapsis motoras excitadoras versus inhibidoras al parecer son resultado del hecho de que a estas toxinas las captan diferentes tipos de neuronas: mientras las toxinas botulínicas son captadas por neuronas motoras, la toxina tetánica está dirigida preferencialmente hacia las interneuronas. No se conoce la base para esta captación diferencial de las toxinas, pero presuntamente surge de la presencia de diferentes tipos de receptores de toxina sobre dos tipos de neuronas.

Bibliografía

ENGEL, A. G. (1991) Review of evidence for loss of motor nerve terminal calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann. N. Y. Acad. Sci. 635: 246-258.

ENGEL, A. G. (1994) Congenital myasthenic syndromes. Neurol. Clin. 12: 401-437.

LANG, B. Y A. VINCENT (2003) Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. Autoimmun. Rev. 2: 94-100.

MASELLI, R. A. (1998) Pathogenesis of human botulism. Ann. N. Y. Acad. Sci. 841: 122-139.

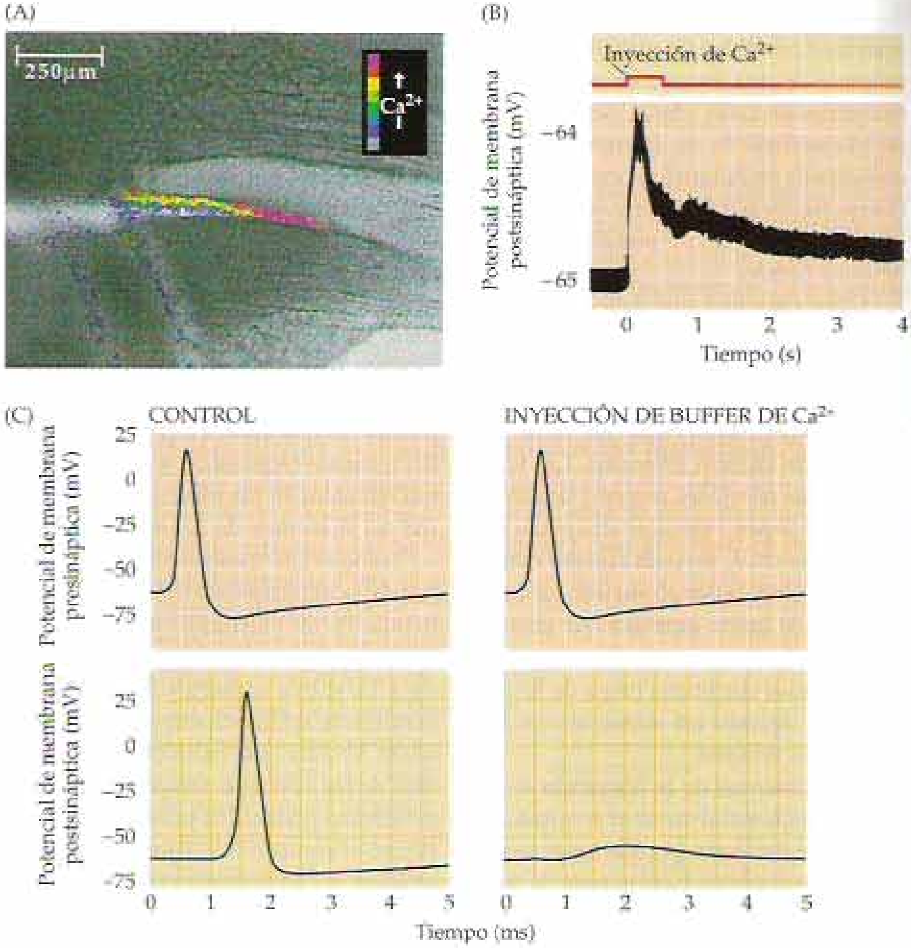


Fig. 5-11. Prueba de que una elevación en la concentración presináptica de Ca^{2+} desencadena la liberación del transmisor de las terminaciones presinápticas. **A.** Mediciones con microscopia de fluorescencia de la concentración presináptica de Ca^{2+} en la sinapsis gigante del calamar (véase fig. 5-8 A). Un tren de potenciales de acción presinápticos produce una elevación en la concentración de Ca^{2+}, según lo demuestra un colorante (fura-2) que da fluorescencia muy intensa cuando aumenta la concentración de Ca^{2+}. **B.** La microinyección de Ca^{2+} en la terminación presináptica gigante del calamar desencadena la liberación del transmisor, medida como una despolarización del potencial de membrana postsináptico. **C.** La microinyección de BAPTA, un quelante del Ca^{2+}, en una terminación presináptica gigante de calamar impide la liberación del transmisor. (A, tomado de Smith y col., 1993; B, tomado de Miledi, 1971; C, tomado de Adler y col., 1991.)

de las pequeñas vesículas de centro claro acopladas. La estimulación prolongada de alta frecuencia aumenta la concentración de Ca^{2+} en toda la terminación presináptica, induciendo así la liberación más lenta de neuropéptidos.

Mecanismos moleculares de secreción de transmisores

No se sabe exactamente cómo un aumento en la concentración presináptica de Ca^{2+} continúa hasta descandenar la fusión de las vesículas y la liberación del neurotransmisor. Sin embargo, se han obtenido algunos indicios importantes de estudios moleculares que han identificado y caracterizado las proteínas que se encuentran sobre las vesículas sinápticas y sus patrones de fijación sobre la membrana plasmática y el citoplasma presinápticos (fig. 5-13). La mayoría de estas proteínas, si no todas ellas, actúan en uno o más pasos en el ciclo de las vesículas sinápticas. Aunque falta todavía un cuadro molecular completo de la liberación de neurotransmisores, se han deducido los roles de varias proteínas involucradas en la fusión de las vesículas.

Varias de las proteínas importantes para la liberación del neurotransmisor también participan en otros tipos de eventos de fusión de la membrana comunes a todas las células. Por ejemplo, dos proteínas originariamente consideradas importantes para la fusión de las vesículas con las membranas del aparato de Golgi, la ATPasa **NSF** (*NEM*-sensitive *f*usion *p*rotein, proteína de fusión sensible al NEM) y **SNAP** (*s*oluble *NSF*-*a*ttachment *p*roteins, proteínas solubles de fijación al NSF), también participan en la preparación de las vesículas sinápticas

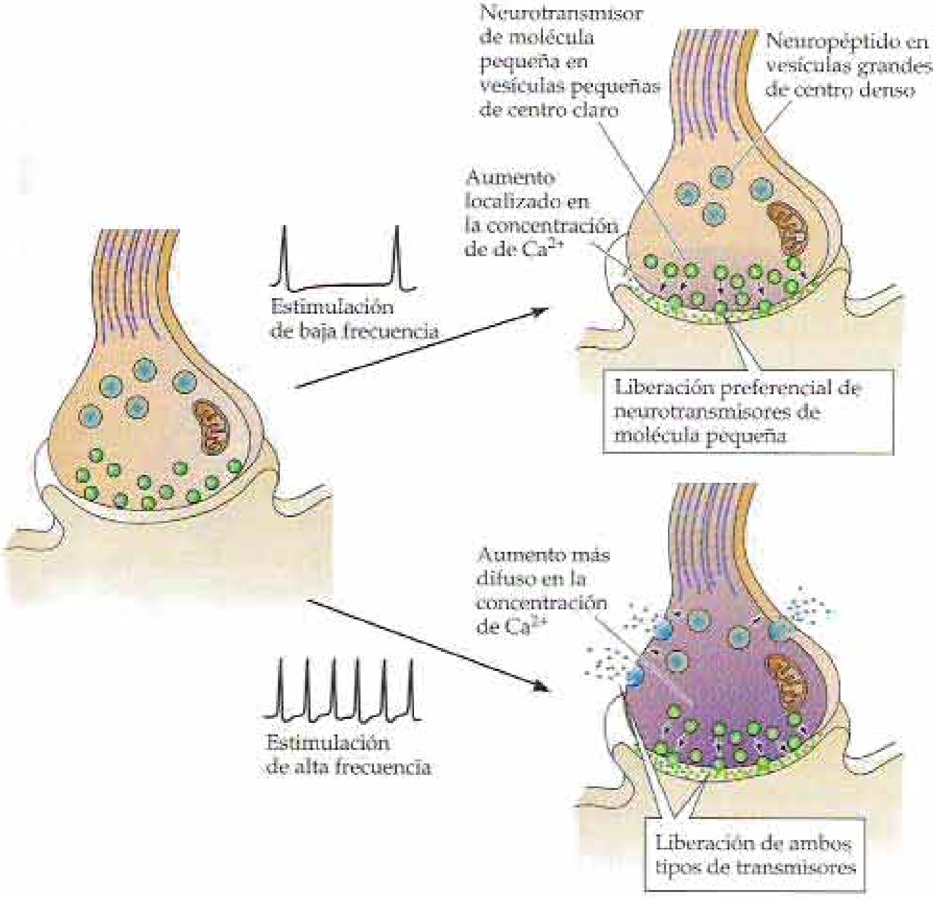

Neurotransmisor
de molécula
pequeña en
vesículas pequeñas
de centro claro
Neuropéptido en
vesículas grandes
de centro denso
Aumento
localizado en
la concentración
de de Ca^{2+}
Estimulación
de baja frecuencia
Liberación preferencial de
neurotransmisores de
molécula pequeña
Aumento más
difuso en la
concentración
de Ca^{2+}
Estimulación
de alta frecuencia
Liberación de ambos
tipos de transmisores

Fig. 5-12. Liberación diferencial de cotransmisores neuropeptídicos y de molécula pequeña. La estimulación de baja frecuencia eleva preferentemente la concentración de Ca^{2+} cerca de la membrana, lo que favorece la liberación del transmisor de las vesículas pequeñas de centro claro acopladas a especializaciones presinápticas. La estimulación de alta frecuencia conduce a un aumento más general en el Ca^{2+} que produce la liberación de neurotransmisores peptídicos desde vesículas grandes de centro denso, y neurotransmisores de molécula pequeña desde vesículas pequeñas de centro claro.

para la fusión. Estas dos proteínas funcionan regulando la reunión de otras proteínas que se denominan **SNARE** (*SNAP receptors*, receptores de SNAP). Una de estas proteínas SNARE, la **sinaptobrevina**, se encuentra en la membrana de las vesículas sinápticas, mientras que otras dos proteínas SNARE llamadas **sintaxina** y **SNAP-25** se encuentran fundamentalmente sobre la membrana plasmática. Estas proteínas SNARE pueden formar un complejo macromolecular que expande las dos membranas, colocándolas en estrecha aposición (fig. 5-14A). Esta disposición es muy apropiada para promover la fusión de las dos membranas, y según varias líneas de evidencia es lo que ocurre realmente. Una observación importante es que las toxinas que separan las proteínas SNARE bloquean la liberación de neurotransmisores (recuadro C). Además, colocar las proteínas SNARE en membranas lipídicas artificiales y permitir que estas proteínas formen complejos entre ellas hace que las membranas se fusionen. Muchas otras proteínas, como complexina, nSec-1, snapina, sintafilina y tomosina, se unen a las SNARE y presumiblemente regulan la formación o desunión de este complejo.

Como las proteínas SNARE no fijan Ca^{2+}, otras moléculas deben ser responsables de la regulación de la liberación de los neurotransmisores por el Ca^{2+}. Varias proteínas presinápticas, que incluyen calmodulina, CAPS y munc-13, son capaces de fijar Ca^{2+}. Sin embargo, el candidato principal para la regulación de la liberación de neurotransmisores por el Ca^{2+} es la **sinaptotagmina**, proteína hallada en la membrana de las vesículas sinápticas. La si-

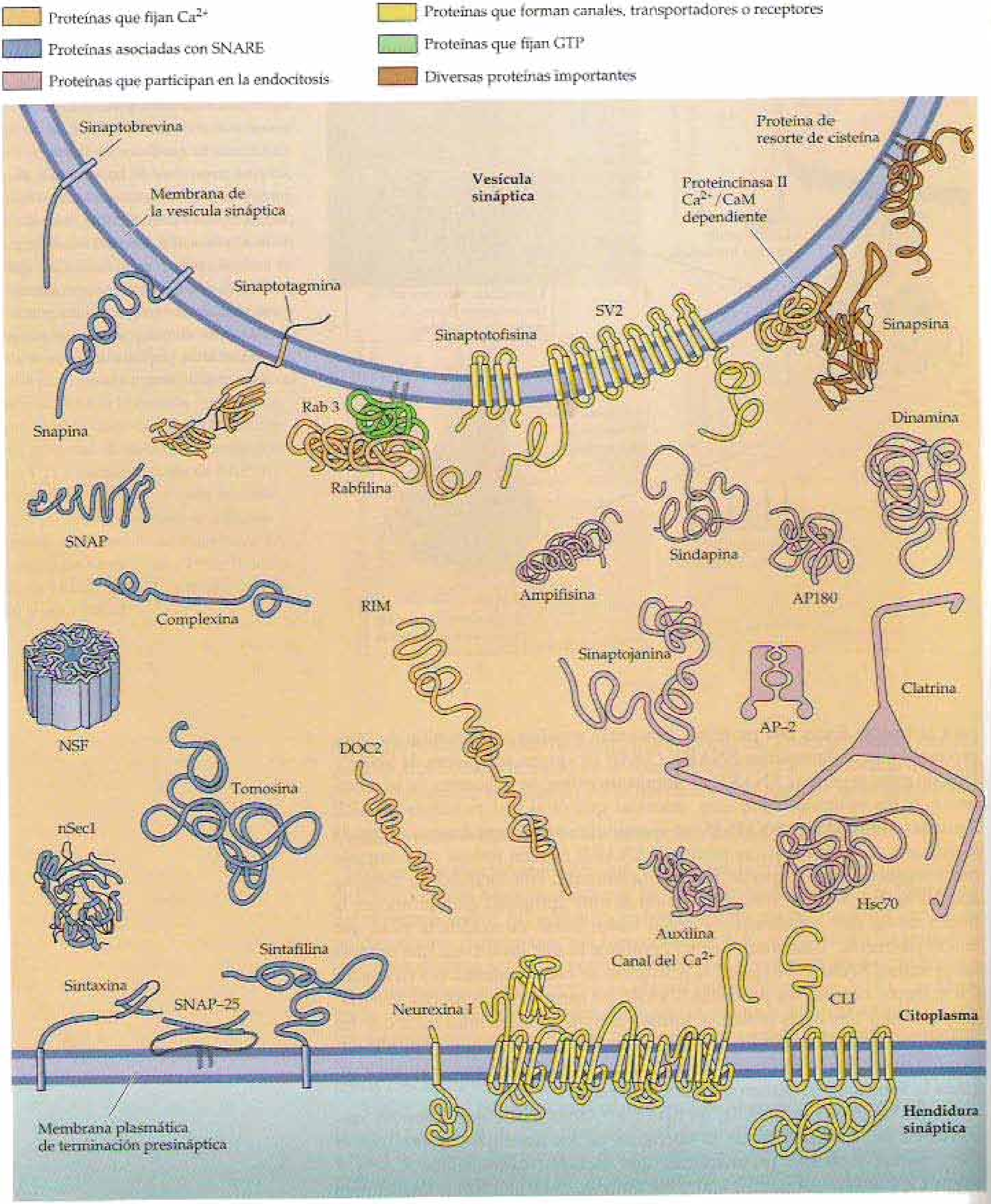

Proteínas que fijan Ca2+
Proteínas asociadas con SNARE
Proteínas que participan en la endocitosis
Proteínas que forman canales, transportadores o receptores
Proteínas que fijan GTP
Diversas proteínas importantes
Sinaptobrevina
Membrana de la vesícula sináptica
Vesícula sináptica
Proteína de resorte de cisteína
Proteincinasa II Ca2+/CaM dependiente
Sinaptotagmina
SV2
Sinaptotofisina
Sinapsina
Rab 3
Snapina
Rabfilina
Dinamina
SNAP
Sindapina
Ampifisina
AP180
Complexina
RIM
Sinaptojanina
NSF
AP-2
Clatrina
DOC2
Tomosina
rSec1
Hsc70
Auxilina
Canal del Ca2+
Sintafilina
Sintaxina
SNAP-25
Neurexina I
CLI
Citoplasma
Membrana plasmática de terminación presináptica
Hendidura sináptica

Fig. 5-13. Proteínas presinápticas involucradas en la liberación de neurotransmisores. Estructuras adaptadas de Brunger (2001) y Brodsky y col. (2001).

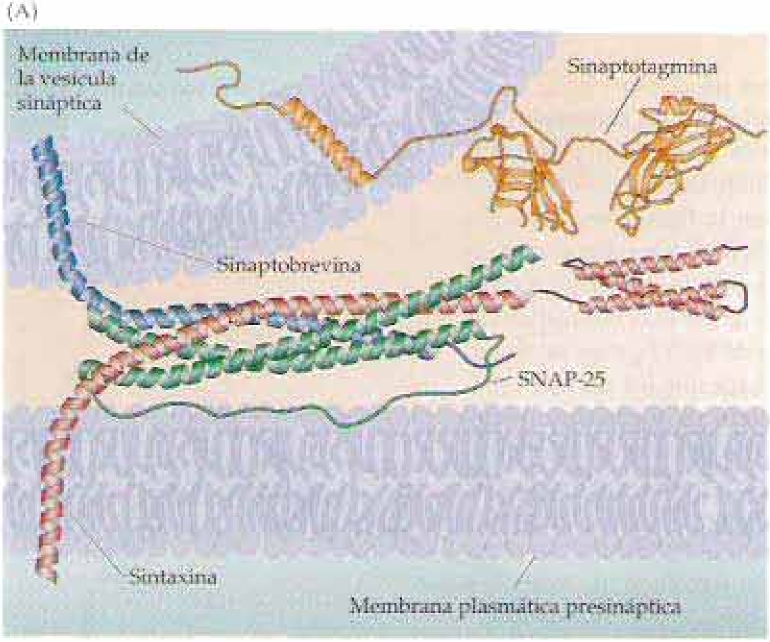
naptotagmina se une al Ca^{2+} en concentraciones similares a las requeridas para desencadenar la fusión de las vesículas en el interior de la terminación presináptica. Puede actuar como sensor del Ca^{2+}, señalando la elevación del Ca^{2+} en el interior de la terminación y desencadenando así la fusión vesicular. En apoyo de esta idea, las alteraciones de las propiedades de la sinaptotagmina en las terminaciones presinápticas de ratones, moscas de la fruta, calamar y otros animales de experimentación deterioran la liberación de neurotransmisores Ca^{2+}-dependiente. De hecho, la deleción de sólo uno de los 19 genes de sinaptotagmina de los ratones es una mutación letal, que hace que los ratones mueran poco después del nacimiento. No está claro el modo en que la fijación del Ca^{2} a la sinaptotagmina podría conducir a exocitosis. Se sabe que el Ca^{2+} cambia las propiedades químicas de la sinaptotagmina, permitiendo que se inserte en las membranas y se una a otras proteínas, incluidas las SNARE. Un modelo admisible es que las proteínas SNARE aproximan mucho las dos membranas y que los cambios inducidos por el Ca^{2+} en la sinaptotagmina producen entonces la fusión final de estas membranas (fig. 5-14B).

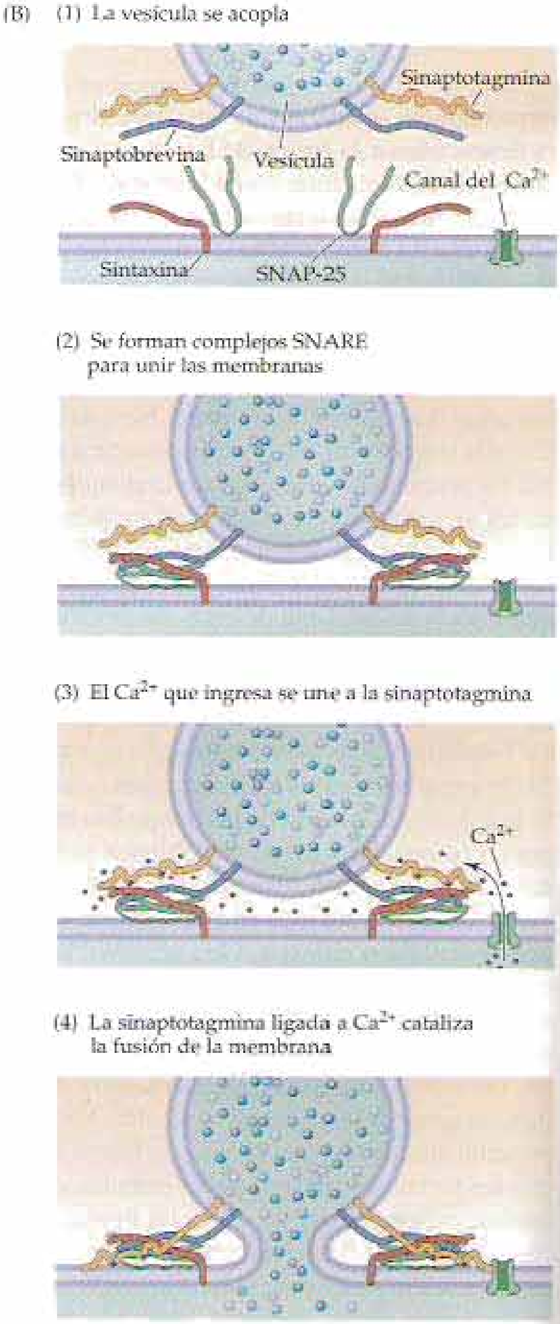
Aun otras proteínas parecen participar en los pasos ulteriores del ciclo de las vesículas sinápticas (fig. 5-14C). Por ejemplo, la proteína **clatrina** participa en la gemación endocitósica de vesículas desde la membrana plasmática. La clatrina forma estructuras que se asemejan a cúpulas geodésicas (fig. 5-14D); estas estructuras forman fositas con cubierta que inician la gemación de la membrana. La unión de las trisquelias individuales de clatrina (llamadas así por su aspecto de 3 patas) en cubiertas es favorecida por otras distintas proteínas accesorias, como AP2, AP180 y ampifisina. Las cubiertas aumentan la curvatura de las membranas en gemación hasta que forma una estructura similar a una vesícula con cubierta. Otra proteína, llamada **dinamina**, es responsable al menos en parte de la separación final de la membrana para convertir las fositas con cubierta en vesículas con cubierta. Las cubiertas son eliminadas luego por una ATPasa, **Hsc70**, con otra proteína llamada **auxilina** que sirve como cofactor. Otras proteínas, como **sinaptojanina**, también son importantes para la pérdida de revestimiento de las vesículas. Varias líneas de pruebas indican que la proteína **sinapsina**, que se une de forma reversible a las vesículas sinápticas, pueden formar uniones cruzadas entre las vesículas recién formadas y el citoesqueleto para mantener las vesículas fijadas en el interior del pool de reserva. La movilización de estas vesículas del pool de reserva se produce por la fosforilación de la sinapsina por proteincinasas (cap. 7), lo que permite que la sinapsina se disocie de las vesículas, liberando así las vesículas para que se dirijan a la membrana plasmática.

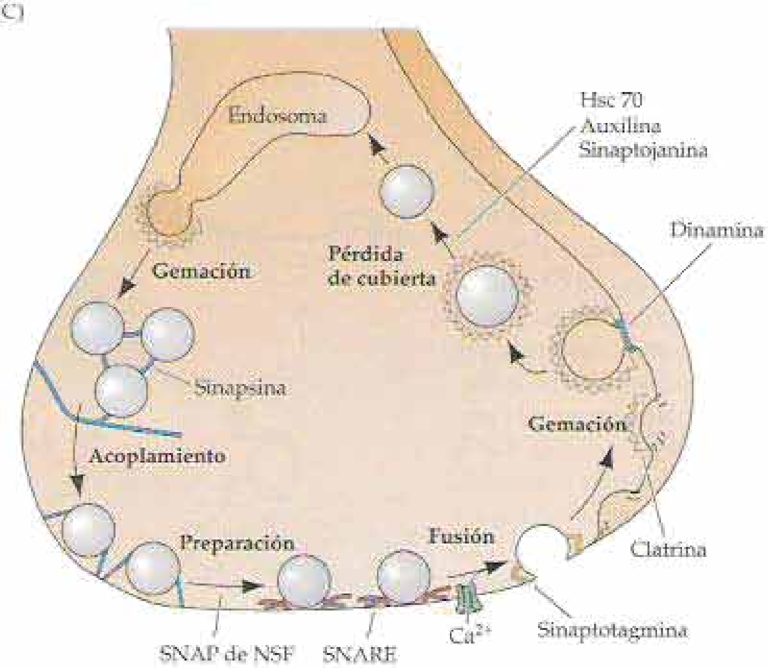
En resumen, una cascada compleja de proteínas, que actúan en un orden temporal y espacial definido, permite que las neuronas secreten transmisores. Aunque los mecanismos detallados responsables de la secreción de transmisores no están completamente claros, se está realizando un rápido progreso hacia este objetivo.

Receptores de neurotransmisores

La generación de señales eléctricas postsinápticas también se conoce en considerable profundidad. Estos estudios comenzaron en 1907, cuando el fisiólogo británico John N. Langley introdujo el concepto de **moléculas receptoras** para explicar las acciones específicas y potentes de ciertas sustancias químicas sobre las células musculares y nerviosas. Una gran investigación ulterior ha mostrado que las moléculas receptoras explican efectivamente la ca-


(A)
Membrana de la vesícula sináptica
Sinaptotagmina
Sinaptobrevina
SNAP-25
Sintaxina
Membrana plasmática presináptica


(B)
(1) La vesícula se acopla
Sinaptotagmina
Sinaptobrevina
Vesícula
Canal del Ca^{2+}
Sintaxina
SNAP-25
(2) Se forman complejos SNARE para unir las membranas
(3) El Ca^{2+} que ingresa se une a la sinaptotagmina
Ca^{2+}
(4) La sinaptotagmina ligada a Ca^{2+} cataliza la fusión de la membrana


(C)
Endosoma
Hsc 70
Auxilina
Sinaptojanina
Dinamina
Gemación
Pérdida de cubierta
Sinapsina
Gemación
Acoplamiento
Preparación
Fusión
Clatrina
SNAP de NSF
SNARE
Ca^{2+}
Sinaptotagmina

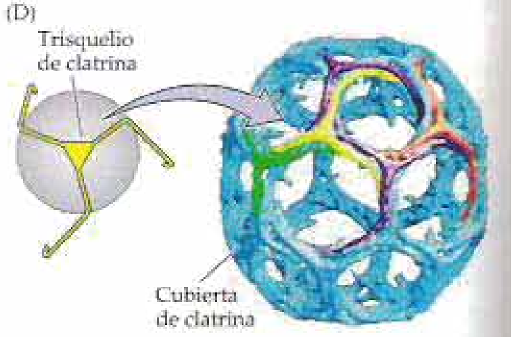

(D)
Trisquelio de clatrina
Cubierta de clatrina

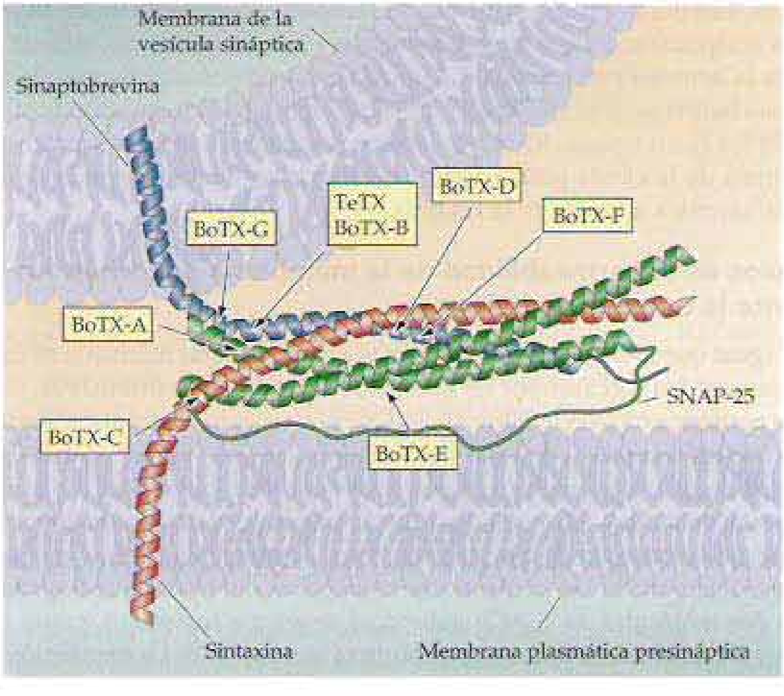
Fig. 5-14. Mecanismos moleculares de liberación de los neurotransmisores. **A.** Estructura del complejo SNARE. El SNARE vesicular, la sinaptobrevina (azul), forma un complejo helicoidal con los SNARE de la membrana plasmática sintaxina (rojo) y SNAP-25 (verde). Se muestra también la estructura de la sinaptotagmina, una proteína vesicular fijadora de Ca^{2+}. **B.** Modelo para la fusión vesicular desencadenada por el concentración de Ca^{2+}. Las proteínas SNARE sobre las membranas de la vesícula sináptica y plasmática forman un complejo (como en A) que reúne las dos membranas. Entonces el Ca^{2+} se une a la sinaptotagmina y hace que la región citoplasmática de esta proteína se inserte en la membrana plasmática, se una a SNARE y catalice la fusión de la membrana. **C.** Papeles de las proteínas presinápticas en el reciclado de las vesículas sinápticas. **D.** Los trisquelios de clatrina individuales se reúnen para formar revestimientos de membrana (derecha) involucrados en la gemación de la membrana durante la endocitosis. (A, tomado de Sutton y col., 1998; C, tomado de Sudhof, 1995; D, tomado de Marsh y McMahon, 2001.)

Recuadro C

Toxinas que afectan la liberación de neurotransmisores

Varias nociones importantes acerca de la base molecular de la secreción de los neurotransmisores surgieron del análisis de las acciones de una serie de toxinas biológicas producidas por una variedad fascinante de microorganismos. Una familia de estos agentes son las toxinas de los clostridios responsables del botulismo y el tétanos (véase recuadro B). Una investigación bioquímica inteligente y cuidadosa ha demostrado que estas toxinas son proteasas altamente específicas que dividen las proteínas SNARE presinápticas (véase fig.). La toxina tetánica y la toxina botulínica (tipos B, D, F y G) dividen específicamente la proteína SNARE sinaptobrevina de las vesículas. Otras toxinas botulínicas son proteasas que dividen la sintaxina (tipo C) y la SNAP-25 (tipos A y E), proteínas SNARE halladas en la membrana plasmática presináptica. La destrucción de estas proteínas presinápticas es la base para las acciones de las toxinas sobre la liberación de los neurotransmisores. Las pruebas descritas en el texto también implican que estas tres proteínas SNARE presinápticas son importantes de algún modo en el proceso de fusión entre la vesícula y la membrana plasmática.

Otra toxina que tiene como punto diana la liberación de los neurotransmisores es la α-latrotoxina, proteína hallada en el veneno de la araña viuda negra hembra. La aplicación de esta molécula a las sinapsis neuromusculares produce una descarga masiva de las vesículas sinápticas, aun cuando el Ca^{2+} esté ausente del medio extracelular. Aunque todavía no está claro cómo esta toxina desencadena la exocitosis independiente del Ca^{2+}, la α-latrotoxina se une a dos tipos diferentes de proteínas presinápticas que pueden mediar sus acciones. Un grupo de compañeros de fijación para la α-latrotoxina son las neurexinas, grupo de proteínas integrales de la membrana hallado en las terminaciones presinápticas (véase fig. 5-13). Varias líneas de prueba involucran a la unión a las neurexinas por lo menos en algunas de las acciones de la α-latrotoxina. Como las neurexinas se unen a la sinaptotagmina, proteína vesicular fijadora de Ca^{2+} que se considera importante en la exocitosis, esta interacción puede permitir que la α-latrotoxina actúe sin que medie el requerimiento habitual de Ca^{2+} para desencadenar la fusión vesicular. Otro tipo de proteína presináptica que puede unirse a la α-latrotoxina se denomina CL1 (sobre la base de sus nombres previos, receptor Ca^{2+}-independiente para latrotoxina y latrofilina-1). CL1 a la familia de los receptores acoplados a las proteínas G que median las acciones de los neurotransmisores y otras señales químicas extracelulares (véase cap. 7). Por lo tanto, se cree que la unión de α-latrotoxina a CL1 activa una cascada intracelular de transducción de señales que puede estar involucrada en las acciones Ca^{2+}-independientes de la α-latrotoxina. Aunque se necesitan más trabajos de investigación para establecer definitivamente los roles de las neurexinas y CL1 en las acciones de α-latrotoxina, los efectos sobre estas dos proteínas probablemente expliquen las potentes acciones presinápticas de esta toxina.



División de las proteínas SNARE por toxinas de clostridios. Se indican los sitios de proteólisis por la toxina tetánica (TeTX) y distintos tipos de toxina botulínica (BoTX). (Tomado de Sutton y col., 1998.)

Se sabe que otras toxinas producidas por víboras, caracoles, arañas y otros animales predadores afectan la liberación de transmisores, pero no se

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Toxinas que afectan la liberación de neurotransmisores

han identificado aún sus sitios de acción. Sobre la base de los precedentes descritos aquí, es probable que estos venenos biológicos sigan proporcionando herramientas útiles para dilucidar la base molecular de la liberación de neurotransmisores, al igual que seguirán permitiendo a los predadores darse un banquete con su presa.

Bibliografía

KRASNOPEROV, V. G. Y OTROS 10 (1997) α-Latrotoxin stimulates exocytosis by the interaction with a neuronal G-protein-coupled receptor. Neuron 18: 925-937.

MONTECUCCO, C. Y G. SCHIAVO (1994) Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. Mol. Microbiol. 13: 1-8.

SCHIAVO , G. M. MATTEOLI Y C. MONTECUCCO (2000) Neurotoxins affecting neuroexocytosis. Physiol. Rev. 80: 717-766.

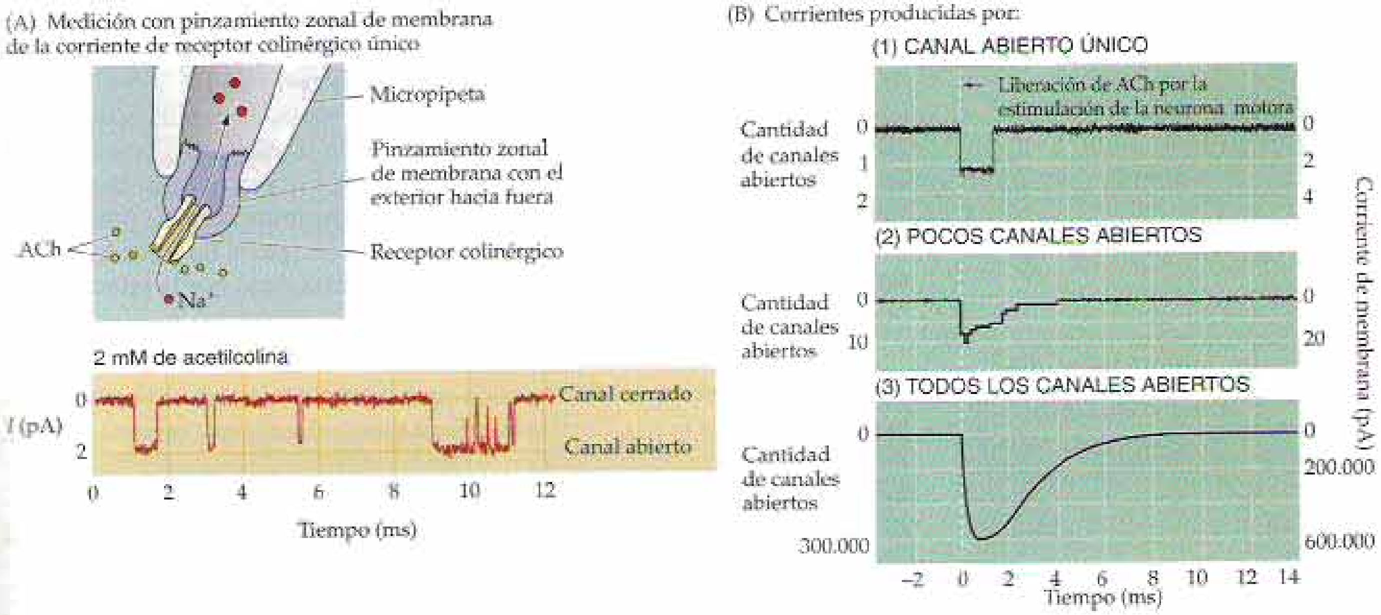
SUGITA, S., M. KHVOCHTEV Y T. C. SUDHOF (1999) Neurexins are functional α-latrotoxin
ceptors. Neuron 22: 489-496.

pacidad de los neurotransmisores, las hormonas y los fármacos para alterar
propiedades funcionales de las neuronas. Si bien ha quedado claro desde
días de Langley que los receptores son importantes para la transmisión sin
tica, su identidad y su mecanismo de acción han sido un misterio hasta ha
muy poco. Actualmente se sabe que los receptores de los neurotransmiso
son proteínas introducidas en la membrana plasmática de las células post
nápticas. Los dominios de las moléculas receptoras que se extienden en la he
didura sináptica se unen a neurotransmisores que son liberados en este esp
cio por la neurona presináptica. La unión de los neurotransmisores, de for
directa o indirecta, abre o cierra los canales iónicos en la membrana postsiná
tica. En los casos típicos, los flujos iónicos resultantes cambian el potencial
membrana de la célula postsináptica, mediando así la transferencia de info
mación eléctrica a través de la sinapsis.

Cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica durante la transmisión sináptica

Al igual que los estudios de la sinapsis neuromuscular marcaron el cami
para conocer los mecanismos de liberación de los neurotransmisores, esta
napsis periférica ha sido igualmente útil para conocer los mecanismos que p
miten que los receptores de neurotransmisores generen señales postsináptic
La unión de ACh a los receptores postsinápticos abre los canales iónicos en
membrana de la fibra muscular. Este efecto puede ser demostrado directame
te utilizando el método de pinzamiento zonal de membrana (véase recuadro
en cap. 4) para medir las corrientes postsinápticas diminutas que fluyen cu
do las dos moléculas de la ACh individual se unen a receptores, como Er
Enher y Bert Sakmann hicieron por primera vez en 1976. La exposición de
superficie extracelular de un parche de membrana postsináptica a ACh h
que fluyan corrientes de canal único durante algunos milisegundos (fig.
15A). Esto muestra que la unión de ACh a sus receptores abre canales ión
con puerta de ligando, de forma muy similar a cómo los cambios en el po
cial de membrana abren los canales iónicos con puerta de voltaje (cap. 4).

Las acciones eléctricas de la ACh se multiplican mucho cuando un potencial de acción en una neurona motora presináptica produce la liberación de millones de moléculas de ACh en la hendidura sináptica. En este caso más fisiológico, las moléculas transmisoras se unen a muchos miles de receptores de ACh empaquetados en un denso conjunto sobre la membrana postsináptica, que abren transitoriamente una cantidad muy grande de canales iónicos postsinápticos. Aunque los receptores de ACh individuales sólo se abren brevemente (fig. 5-15B1), la apertura de gran cantidad de canales está sincronizada por la breve duración durante la cual se secreta ACh desde las terminaciones presinápticas (fig. 5-15B2, 3). La corriente macroscópica resultante de la apertura sumada de muchos canales iónicos se denomina **corriente de placa terminal.** Como el flujo de corriente durante la corriente de placa terminal normalmente es hacia el interior, el potencial de membrana postsináptico se despolariza. Este cambio despolarizante en el potencial es el PPT (fig. 5-15C).


(A) Medición con pinzamiento zonal de membrana de la corriente de receptor colinérgico único

(B) Corrientes producidas por:

(C) Cambio del potencial postsináptico producido por la corriente de placa terminal

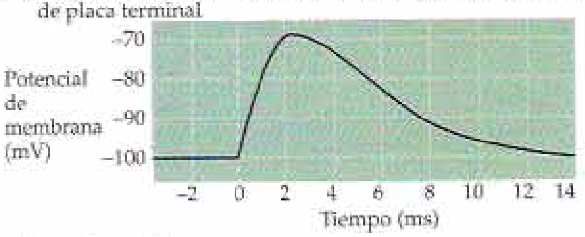


Fig. 5-15. Activación de los receptores colinérgicos en las sinapsis neuromusculares. **A.** Medición de corrientes de receptor colinérgico único con el método de pinzamiento zonal extracelular de una porción de membrana extraída de la célula muscular postsináptica. Cuando se aplica ACh a la superficie extracelular de la membrana pinzada en voltajes negativos, la apertura breve repetida de un único canal puede observarse como corrientes hacia el interior (es decir, iones positivos que fluyen en la célula). **B.** Apertura sincronizada de muchos canales activados por ACh en una sinapsis con pinzamiento de voltajes negativos. (1) Si se examina un solo canal durante la liberación de ACh desde la terminación presináptica, el canal se abre transitoriamente. (2) Si se examinan juntos algunos canales, la liberación de ACh abre los canales casi sincrónicamente. (3) La apertura de muchos canales postsinápticos se suma para producir una corriente de placa terminal macroscópica. **C.** En una célula muscular normal (es decir, sin pinzamiento de voltaje), la corriente de placa terminal hacia adentro despolariza la célula muscular postsináptica, y da origen a un PPT. En el caso típico, esta despolarización genera un potencial de acción (no se muestra).

el cual típicamente desencadena un potencial de acción postsinásptico al abrir canales del Na^+ y del K^+ con puerta de voltaje (véase fig. 5-6B).

La identidad de los iones que fluyen durante la corriente de placa terminal puede determinarse mediante los mismos enfoques utilizados para identificar los papeles de los flujos de Na^+ y de K^+ en las corrientes subyacentes a los potenciales de acción (cap. 3). La clave para este análisis es la identificación del potencial de membrana en el cual no fluye ninguna corriente durante la acción de los transmisores. Cuando el potencial de la célula muscular postsináptica se controla mediante el método de pinzamiento de voltaje (fig. 5-16A), la magnitud del potencial de membrana afecta claramente la amplitud y la polaridad de las corrientes de placa terminal (fig. 5-16B). Por lo tanto, cuando el potencial de membrana postsináptico se vuelve más negativo que el potencial de reposo, la amplitud de la corriente de placa terminal se vuelve más grande, mientras que la corriente está reducida cuando el potencial de membrana se vuelve más positivo. Aproximadamente en 0 mV, no se detecta ninguna corriente de placa terminal e incluso con potenciales más positivos, la corriente invierte su polaridad y se vuelve hacia el exterior en lugar de ser hacia el interior (fig. 5-16C). El potencial donde la corriente de placa terminal se invierte se denomina **potencial de reversión**.

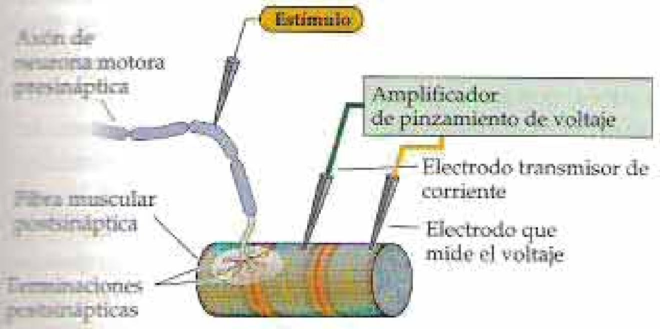
Como sucedió con las corrientes que fluían a través de canales iónicos con puerta de voltaje (véase cap. 3), la magnitud de la corriente de placa terminal en cualquier potencial de membrana está dada por el producto de la conductancia iónica activada por ACh (g_{ACh}) y la fuerza impulsora electroquímica sobre los iones que fluyen a través de canales con puerta de ligando. Por lo tanto, el valor de la corriente de placa terminal está dado por la relación

$$\mathrm{CPT} = g_{\mathrm{ACh}}\,(V_{\mathrm{m}} - E_{\mathrm{rev}})$$

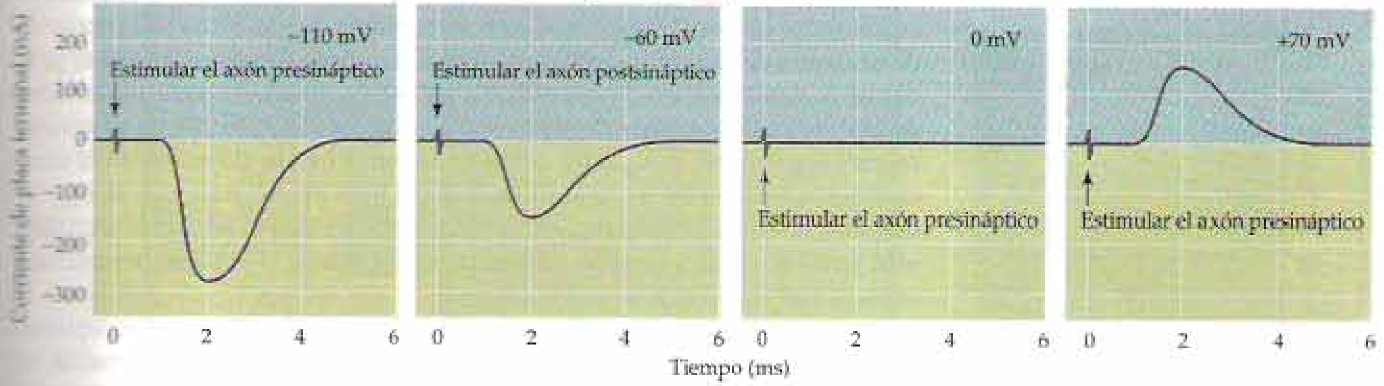
donde E_{rev} es el potencial de reversión para la corriente de placa terminal. Esta relación predice que la corriente de placa terminal será una corriente hacia el interior con potenciales más negativos que E_{rev} porque la fuerza impulsora electroquímica, $V_{\mathrm{m}} - E_{\mathrm{rev}}$, es un número negativo. Además, la corriente de placa terminal se torna más pequeña con potenciales que se aproximan a E_{rev} porque la fuerza impulsora se reduce. Con potenciales más positivos que E_{rev}, la corriente de placa terminal es hacia afuera porque la fuerza impulsora tiene una dirección invertida (es decir, positiva). Dado que los canales abiertos para la ACh no son sensibles al voltaje de la membrana, g_{ACh} debe depender sólo de la cantidad de canales abiertos por la ACh, lo cual depende a su vez de la concentración de ACh en la hendidura sináptica. Por lo tanto, la magnitud y la polaridad del potencial de membrana postsináptica determina la dirección y la amplitud de la corriente de placa terminal sólo al alterar la fuerza impulsora sobre los iones que fluyen a través de los canales receptores abiertos por la ACh.

Cuando V_{m} está en el potencial de reversión, $V_{\mathrm{m}} - E_{\mathrm{rev}}$ es igual a 0 y no existe ninguna fuerza impulsora neta sobre los iones que pueden atravesar el canal activado por el receptor. En consecuencia, la identidad de los iones que fluyen durante la corriente de placa terminal puede deducirse observando el modo en que el potencial de reversión de la corriente de placa terminal se compara con el potencial de equilibrio para distintas especies de iones (fig. 5-17). Por ejemplo, si la ACh fuera a abrir un canal sólo permeable al K^+, entonces el potencial de reversión de la corriente de placa terminal estaría en el potencial de equilibrio para el K^+, el cual para una célula muscular está próximo a -100 mV (fig. 5-17A). Si los canales activados por la ACh fueran permeables sólo al Na^+, el potencial de reversión de la corriente sería aproxima-

(A) Esquema para el método de pinzamiento de voltaje de la fibra muscular postsináptica


Estímulo
Axón de neurona motora presináptica
Amplificador de pinzamiento de voltaje
Electrodo transmisor de corriente
Fibra muscular postsináptica
Electrodo que mide el voltaje
Terminaciones postsinápticas

(B) Efecto del voltaje de la membrana sobre las corrientes de placa terminal postsinápticas



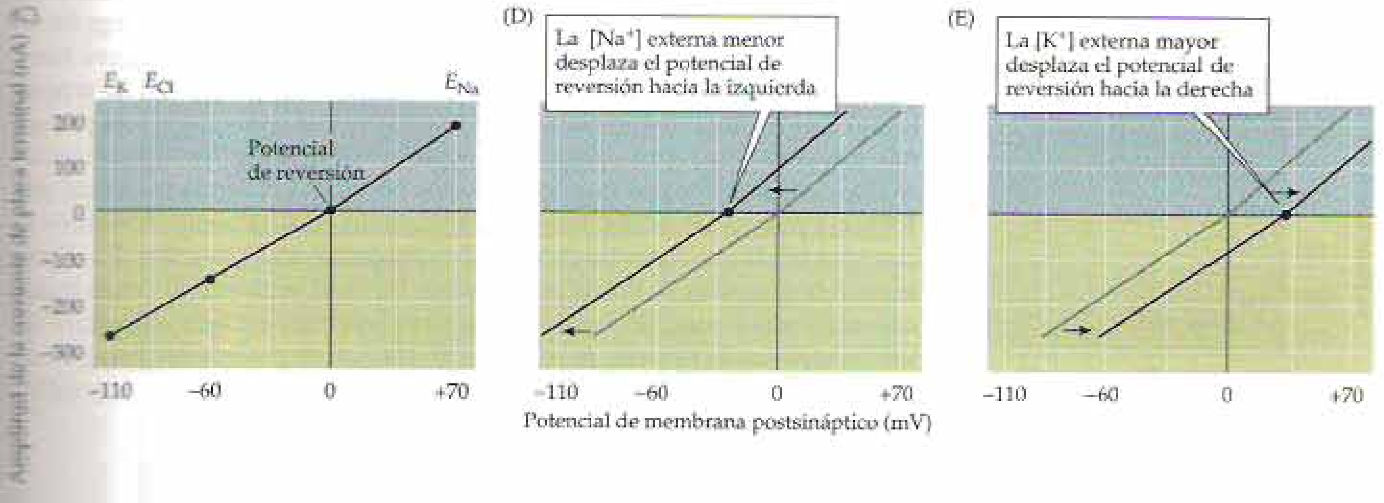
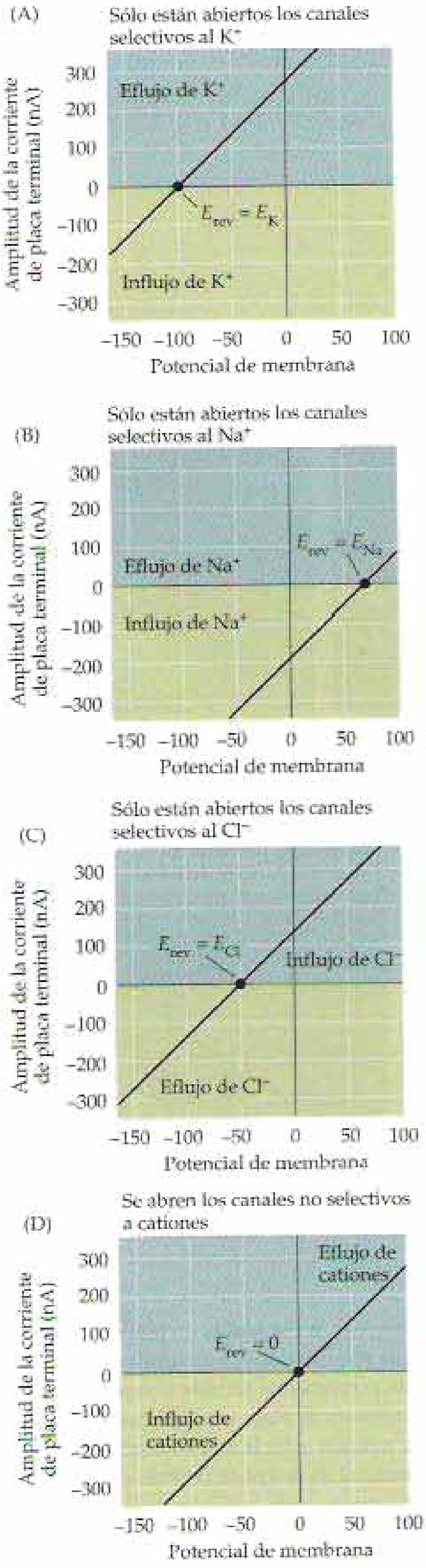


Fig. 5-16. Influencia del potencial de membrana postsináptico sobre las corrientes de placa terminal. **A.** Se realiza un pinzamiento de voltaje en una fibra muscular postsináptica utilizando dos electrodos, mientras que la neurona presináptica es estimulada eléctricamente para producir la liberación de ACh de las terminaciones presinápticas. Esta disposición experimental permite el registro de las corrientes de placa terminal producidas por la ACh. **B.** Amplitud y curso temporal de las corrientes de placa terminal cuando se pinza el voltaje de la célula postsináptica en cuatro potenciales de membrana diferentes. **C.** La relación entre la amplitud pico de las corrientes de placa terminal y el potencial de membrana postsináptico es casi lineal, con un potencial de reversión (voltaje en el cual la dirección de la corriente cambia de adentro hacia fuera) próximo a 0 mV. Sobre este gráfico también están indicados los potenciales de equilibrio de los iones Na^+, K^+ y Cl^-. **D.** La reducción de la concentración externa de Na^+ hace que las corrientes de placa terminal se inviertan en potenciales más negativos. **E.** La elevación de la concentración externa de K^+ torna el potencial de reversión más positivo. (Tomado de Takeuchi y Takeuchi, 1960.)



damente de +70 mV, el potencial de equilibrio del Na^+ de las células musculares (fig. 5-17B); si estos canales fueran permeables sólo al Cl^-, entonces el potencial de reversión sería aproximadamente de -50 mV (fig. 5-17C). Por este razonamiento, los canales activados por la ACh no pueden ser permeables sólo a uno de estos iones, porque el potencial de reversión de la corriente de placa terminal no está cerca del potencial de equilibrio para ninguno de ellos (véase fig. 5-16C). Sin embargo, si estos canales fueran aproximadamente permeables a Na^+ y K^+, entonces el potencial de inversión de la corriente de placa terminal estaría entre + 70 mV y -100 mV (fig. 5-17D).

Por lo tanto, el hecho de que las corrientes de placa terminal se inviertan aproximadamente a 0 mV es compatible con la idea de que los canales iónicos activados por ACh son permeables tanto al Na^+ como al K^+. Esta implicación ha sido evaluada en 1960, por el equipo de esposos de Akira y Noriko Takeuchi, mediante experimentos en los cuales alteraron la concentración extracelular de estos dos iones. Como se esperaba, la magnitud y el potencial de reversión de la corriente de placa terminal se modificaron al alterar el gradiente de concentración de cada ión. La reducción de la concentración externa de Na^+, lo cual torna más negativo el E_{rev} (fig. 5-16D), produjo un desplazamiento negativo en el E_{rev} (fig. 5-16D), mientras que la elevación de la concentración externa de K^+, que torna más positivo el EK, hace que el E_{rev} se desplace hasta un potencial positivo (fig. 5-16E). Estos experimentos confirman que los canales iónicos activados por ACh son, de hecho, permeables tanto al Na^+ como al K^+.

Aun cuando los canales abiertos para la fijación de ACh a sus receptores sean permeables tanto al Na^+ como al K^+, la corriente de placa terminal es generada fundamentalmente por el influjo de Na^+ (fig. 5-18). Si el potencial de membrana se mantiene en el E_K, la corriente de placa terminal surge totalmente de un influjo de Na^+ porque en este potencial no existe ninguna fuerza impulsora sobre K^+ (fig. 5-18A). En el potencial de membrana de reposo habitual de las fibras musculares de -90 mV, existe una fuerza impulsora pequeña sobre el K^+, pero una mucho mayor sobre el Na^+. Por lo tanto, durante la corriente de placa terminal fluye mucho más Na^+ hacia la célula muscular que K^+ hacia fuera; este influjo neto de Na^+ cargado positivamente constituye la corriente hacia el interior medida como corriente de placa terminal. En el potencial de reversión de 0 mV, el influjo de Na^+ y el eflujo de K^+ están exactamente equilibrados, de modo que no fluye corriente durante la apertura de los canales por la fijación de ACh (fig. 5-18C). Con potenciales más positivos que el E_{rev}, el equilibrio de invierte; por ejemplo, en el E_{Na} no hay influ-

Fig. 5-17. Efecto de la selectividad de los canales iónicos sobre el potencial de reversión. El pinzamiento de voltaje de una célula postsináptica mientras se activa la liberación presináptica de neurotransmisores pone en evidencia la identidad de los iones permeables a los receptores postsinápticos que son activados. **A.** La activación de los canales postsinápticos que sólo son permeables al K^+ conduce a corrientes que se invierten en el E_K, cerca de -100 mV. **B.** La activación de canales de Na^+ postsinápticos conduce a corrientes que se invierten en el E_{Na}, cerca de +70 mV. **C.** Las corrientes selectivas al Cl^- se revierten en E_{Cl}, cerca de -50 mV. **D.** Los canales con puerta de ligando que son casi igualmente permeables a K^+ y Na^+ muestran un potencial de reversión cercano a 0 mV.

jo de Na^+ y existe un gran eflujo de K^+ debido a la gran fuerza impulsora sobre el Na^+ (fig. 5-18D). Potenciales aun más positivos producen eflujo de Na^+ y de K^+, y generan una corriente de placa terminal hacia el exterior más grande.

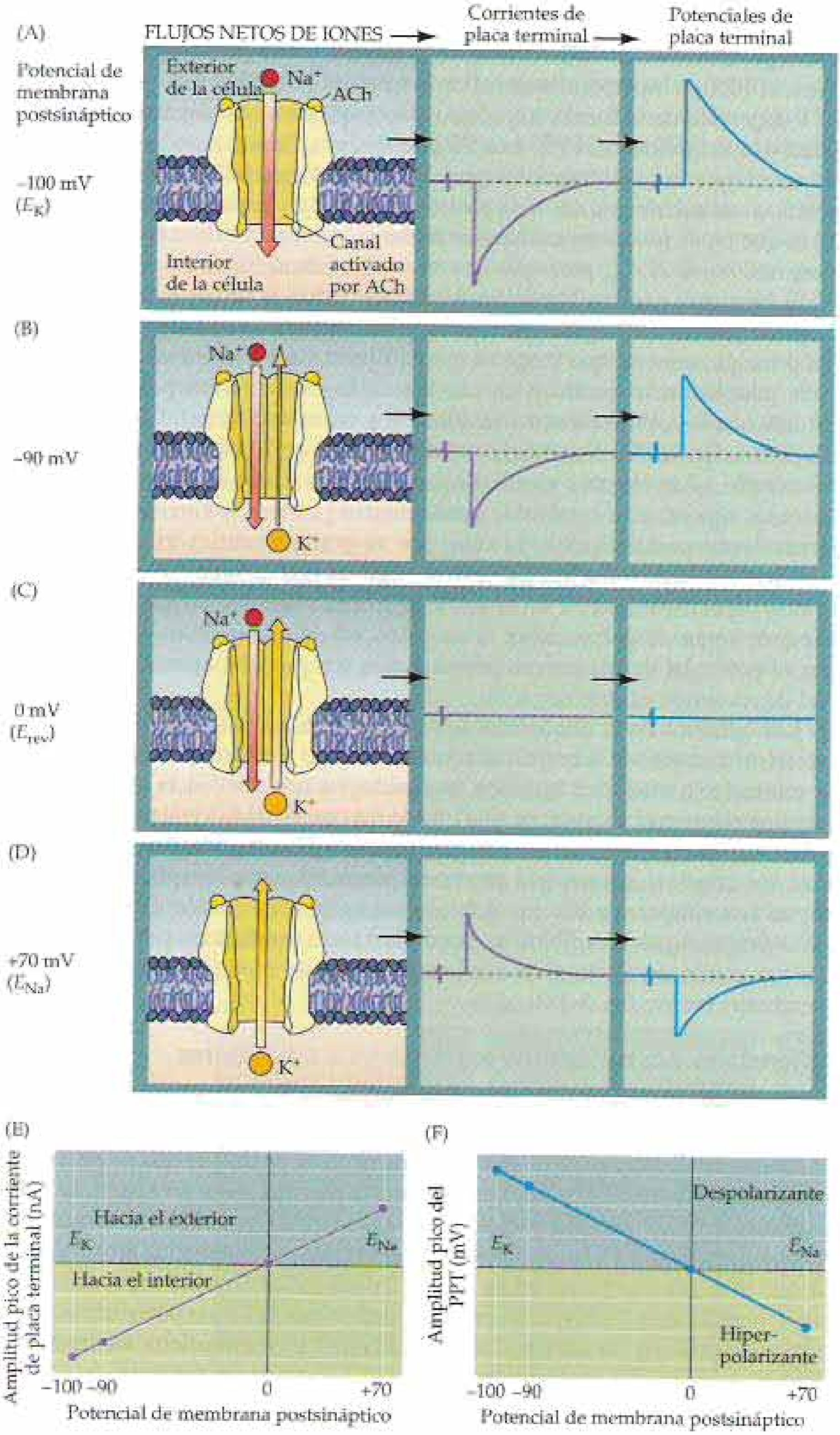

(A)
FLUJOS NETOS DE IONES
Corrientes de placa terminal
Potenciales de placa terminal
Potencial de membrana postsináptico
Exterior de la célula
Na+
ACh
-100 mV (E_K)
Canal activado por ACh
Interior de la célula
(B)
Na+
-90 mV
K+
(C)
Na+
0 mV (E_{rev})
K+
(D)
+70 mV (E_{Na})
K+
(E)
Amplitud pico de la corriente de placa terminal (nA)
Hacia el exterior
Hacia el interior
E_K
E_{Na}
-100 -90
0
+70
Potencial de membrana postsináptico
(F)
Amplitud pico del PPT (mV)
Despolarizante
Hiper-polarizante
E_K
E_{Na}
-100 -90
0
+70
Potencial de membrana postsináptico

Fig. 5-18. Movimientos de Na^+ y de K^+ durante las corrientes de placa terminal y los PPT. (**A-D**) Cada uno de los potenciales postsinápticos (V_{post}) indicados a la izquierda produce diferentes flujos relativos de Na^+ y de K^+ (flujos iónicos). Estos flujos iónicos determinan la amplitud y la polaridad de las corrientes de placa terminal, las cuales a su vez determinan los PPT. Obsérvese que aproximadamente a 0 mV el flujo de Na^+ es equilibrado exactamente por un flujo opuesto de K^+, lo que lleva a la ausencia de flujo neto de corriente, y por ende no hay cambios en el potencial de membrana. **E.** Las corrientes de placa terminal son corrientes hacia el interior con potenciales más negativos que E_{rev} y corrientes hacia el exterior con potenciales más positivos que E_{rev}. **F.** Los PPT despolarizan a la célula postsináptica en potenciales más negativas que E_{rev}. A potenciales más positivos que E_{rev}, los PPT hiperpolarizan la célula.

Si fuera posible medir el PPT al mismo tiempo que la corriente de placa terminal (por supuesto, la técnica de pinzamiento de voltaje impide mantener constante el potencial de membrana), se vería que el PPT varía en forma paralela a la amplitud y a la polaridad de la corriente de placa terminal (fig. 5-18E,F). En el potencial de membrana de reposo postsináptico habitual de -90 mV, la gran corriente de la placa terminal hacia el interior hace que el potencial de membrana se torne más despolarizado (véase fig. 5-18F). Sin embargo, en 0 mV, el PPT revierte su polaridad y con potenciales más positivos, el PPT es hiperpolarizante. Por lo tanto, la polaridad y la magnitud del PPT dependen de la fuerza impulsora electroquímica que determina la polaridad y la magnitud del PPT. Los PPT se despolarizarán cuando el potencial de membrana sea más negativo que el E_{rev}, y se hiperpolarizarán cuando el potencial de membrana sea más positivo que el E_{rev}. Entonces, la regla general es que *la acción de un transmisor impulsa el potencial de membrana postsináptico hacia el* E_{rev} *para que se activen los canales iónicos particulares.*

Si bien esta explicación se ha focalizado sobre la unión neuromuscular, mecanismos similares generan respuestas postsinápticas en todas las sinapsis. Un principio general que surge es que la fijación del transmisor a los receptores postsinápticos produce un cambio de la conductancia postsináptica a medida que los canales iónicos se abren (o a veces se cierran). La conductancia postsináptica está aumentada si (como sucede en la unión neuromuscular) los canales están abiertos y está disminuida si los canales están cerrados. En los casos típicos, este cambio de conductancia genera una corriente eléctrica, la **corriente postsináptica**, la cual, por su parte, modifica el potencial de membrana postsináptico para producir un **potencial postsináptico**. Como en el caso específico del PPT en la unión neuromuscular, los potenciales postsinápticos serán despolarizantes si su potencial de reversión es más positivo que el potencial de membrana postsináptico e hiperpolarizantes si su potencial de reversión es más negativo.

Los cambios de la conductancia y los potenciales postsinápticos que característicamente los acompañan son el resultado final de la mayor parte de la transmisión sináptica química, y concluyen una secuencia de acontecimientos eléctricos y químicos que comienza con la invasión de un potencial de acción en las terminaciones de una neurona presináptica. De muchas formas, los acontecimientos que producen potenciales postsinápticos en las sinapsis son similares a los que generan potenciales de acción en los axones; en ambos casos, los cambios de la conductancia producidos por los canales iónicos conducen al flujo de corriente iónica que modifica el potencial de membrana (véase fig. 5-18).

Potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores

Los potenciales postsinápticos alteran finalmente la probabilidad de que un potencial de acción se produzca en la célula postsináptica. En la unión neuromuscular, la acción sináptica sólo aumenta la probabilidad de que un potencial de acción se desarrolle en la célula muscular postsináptica; en efecto, la gran amplitud del PPT asegura que siempre se dispare un potencial de acción. En muchas otras sinapsis, los potenciales postsinápticos aumentan la probabilidad de que se dispare un potencial de acción postsináptico. Sin embargo, aun otras sinapsis realmente *reducirán* la probabilidad de que la célula postsináptica genere un potencial de acción. Los **potenciales postsinápticos excitadores (PPSE)** aumentan la probabilidad de que se desarrolle un potencial de acción postsináptico. Los **potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI)** disminuyen esta probabilidad. Dado que la mayoría de las neuronas reciben aferencias tanto de sinapsis excitadoras como inhibidoras, es importante conocer con mayor precisión los mecanismos que determinan si una sinapsis particular excita o inhibe a su compañera postsináptica.

Los principios de la excitación para la unión neuromuscular que acabamos de describir son pertinentes a todas las sinapsis excitadoras. Los principios de la inhibición postsináptica son muy parecidos a los de la excitación, y también son muy generales. En ambos casos, los neurotransmisores que se fijan a los receptores abren o cierran canales iónicos en la célula postsináptica. El hecho de que una respuesta postsináptica sea un PPSE o un PPSI depende del tipo de canal que está acoplado con el receptor y de la concentración de los iones permeables en el interior y el exterior de la célula. De hecho, la única distinción entre la excitación y la inhibición postsináptica es el potencial de reversión del potencial postsináptico en relación con el voltaje umbral para generar potenciales de acción en la célula postsináptica.

Consideremos, por ejemplo, una sinapsis neuronal que utiliza glutamato como transmisor. Muchas de estas sinapsis tienen receptores que, al igual que los receptores para ACh en las uniones neuromusculares, abren canales iónicos que son no selectivamente permeables a los cationes (véase cap. 6). Cuando estos receptores para el glutamato son activados, fluye tanto Na^+ como K^+ a través de la membrana postsináptica, lo que arroja un E_{rev} de alrededor de 0 mV para la corriente postsináptica resultante. Si el potencial de reposo de la neurona postsináptica es de -60 mV, el PPSE resultante despolarizará el potencial de membrana postsináptico, llevándolo hacia 0 mV. En la neurona particular que se muestra en la figura 5-19A, el voltaje umbral del potencial de acción es de -40 mV. Por lo tanto, el PPSE aumenta la probabilidad de que esta neurona produzca un potencial de acción y define a la sinapsis como excitadora.

Como ejemplo de acción postsináptica inhibidora, consideremos una sinapsis neuronal que utiliza GABA como transmisor. En estas sinapsis, los receptores para el GABA abren canales que son selectivamente permeables al Cl^- y la acción del GABA hace que el Cl^- fluya a través de la membrana postsináptica. Consideremos un caso en que el E_{Cl} es de -70 mV, como es típico para la mayoría de las neuronas, de modo que el potencial de reposo postsináptico de -60 mV es menos negativo que el E_{Cl}. La fuerza impulsora electroquímica positiva resultante (Vm - E_{rev}) hace que el Cl^- con carga negativa flu-

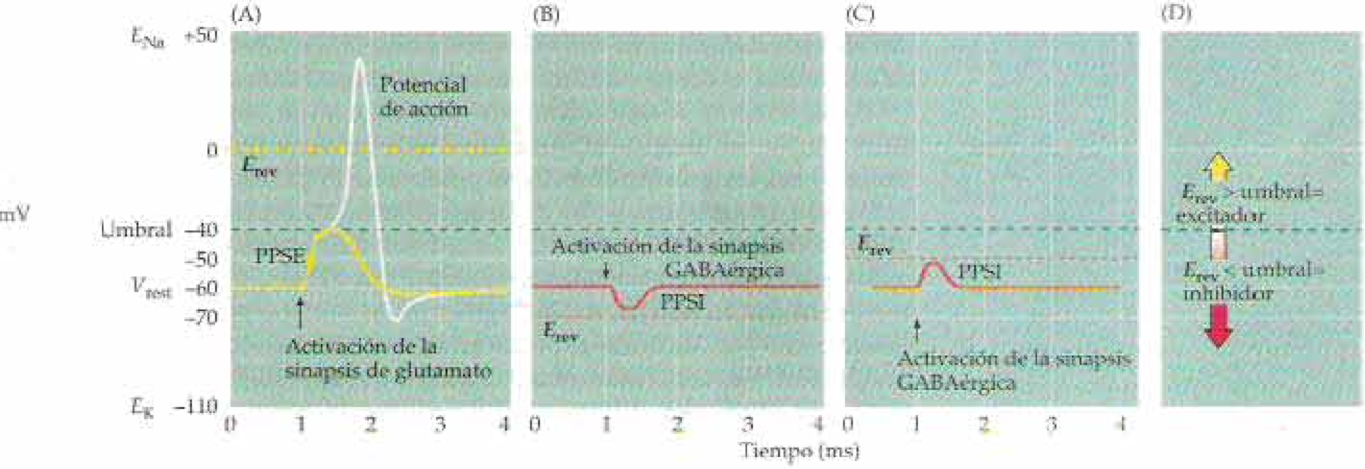


Fig. 5-19. Los potenciales de reversión y los potenciales umbral determinan la excitación e inhibición postsinápticas. **A.** Si el potencial de reversión para un potencial postsináptico (0 mV) es más positivo que el umbral del potencial de acción (-40 mV), el efecto de un transmisor es excitador, y genera potenciales postsinápticos excitadores (PPSE). **B.** Si el potencial de reversión para un potencial postsináptico es más negativo que el umbral del potencial de acción, el transmisor es inhibidor y genera PPSI. **C.** No obstante, los PPSI pueden despolarizar la célula postsináptica si su potencial de reversión se encuentra entre el potencial de reposo y el umbral del potencial de acción. **D.** La regla general de la acción postsináptica es: si el potencial de reversión es más positivo que el umbral, se produce excitación; cuando el potencial de reversión es más negativo que el umbral se desarrolla inhibición.

ya hacia la célula, generando una PPSI hiperpolarizante (fig. 5-19B). Este PPSI hiperpolarizante aleja a la membrana postsináptica del umbral para el potencial de acción de -40 mV, inhibiendo claramente a la célula postsináptica.

Sorprendentemente, no todas las sinapsis inhibidoras producen PPSI hiperpolarizantes. Por ejemplo, si el E_{Cl} fuera de -50 mV en lugar de -70 mV, entonces la fuerza impulsora electroquímica negativa haría que el Cl^- fluyera hacia afuera de la célula y produciría un PPSI despolarizante (fig. 5-19C). Sin embargo, la sinapsis sería aún inhibidora: dado que el potencial de reversión del PPSI sigue siendo más negativo que el umbral para el potencial de acción (-40 mV), el PPSI despolarizante es aún más negativo que el umbral para la iniciación del potencial de acción. Otra forma de pensar en esta situación peculiar es que si otra aferencia excitadora sobre esta neurona llevara el potencial de membrana de la célula hasta -41 mV, inmediatamente por debajo del umbral para disparar un potencial de acción, entonces el PPSI hiperpolarizaría el potencial de membrana hacia -50 mV, alejando el potencial del umbral del potencial de acción. Por lo tanto, mientras los PPSE siempre despolarizan a la célula postsináptica, los PPSI pueden hiperpolarizarla o despolarizarla; en realidad, un cambio inhibidor en la conductancia puede no producir ningún cambio de potencial en absoluto y ejerce aún un efecto inhibidor al hacer que sea más difícil para un PPSE provoca un potencial de acción en la célula postsináptica.

Si bien las particularidades de la acción postsináptica pueden ser complejas, una regla simple distingue a la excitación postsináptica de la inhibición: un PPSE tiene un potencial de reversión más positivo que el umbral del potencial de acción, mientras que un PPSI tiene un potencial de reversión más negativo que el umbral (fig. 5-19D). Intuitivamente, esta regla se puede comprender reconociendo que un PPSI tiende a despolarizar el potencial de membrana de modo que excede el umbral, mientras que un PPSI siempre actúa manteniendo el potencial de membrana más negativo que el potencial umbral.

Suma de los potenciales sinápticos

Los potenciales postsinápticos producidos en la mayoría de las sinapsis en el encéfalo son mucho más pequeños que los de la unión neuromuscular; en efecto, los PPSE producidos por sinapsis excitadoras individuales pueden ser de sólo una fracción de un milivoltio y habitualmente se encuentran muy por debajo del umbral para generar potenciales de acción postsinápticos. Entonces, ¿cómo pueden estas sinapsis transmitir información si sus potenciales postsinápticos son subliminales? La respuesta es que la mayoría de las neuronas están inervadas por miles de sinapsis, y los potenciales postsinápticos producidos por cada sinapsis activa pueden *sumarse* (en espacio y en tiempo) para determinar el comportamiento de la neurona postsináptica.

Consideremos el caso altamente simplificado de una neurona que está inervada por dos sinapsis excitadoras, donde cada una genera un PPSE subliminal, y una sinapsis inhibidora que produce un PPSI (fig. 5-20A). Aunque la activación de cualquiera de las sinapsis excitadoras aisladas (E1 o E2 en fig. 5-20B) produce un PPSE subliminal, la activación de ambas sinapsis excitadoras aproximadamente al mismo tiempo produce dos PPSE que se suman. Si la suma de los dos PPSE (E1 + E2) despolariza la neurona postsináptica lo suficiente como para alcanzar el potencial umbral, se desarrolla un potencial de acción postsináptico. Esta **suma** permite así que los PPSE subliminales influyan en la producción del potencial de acción. Asimismo, un PPSI generado

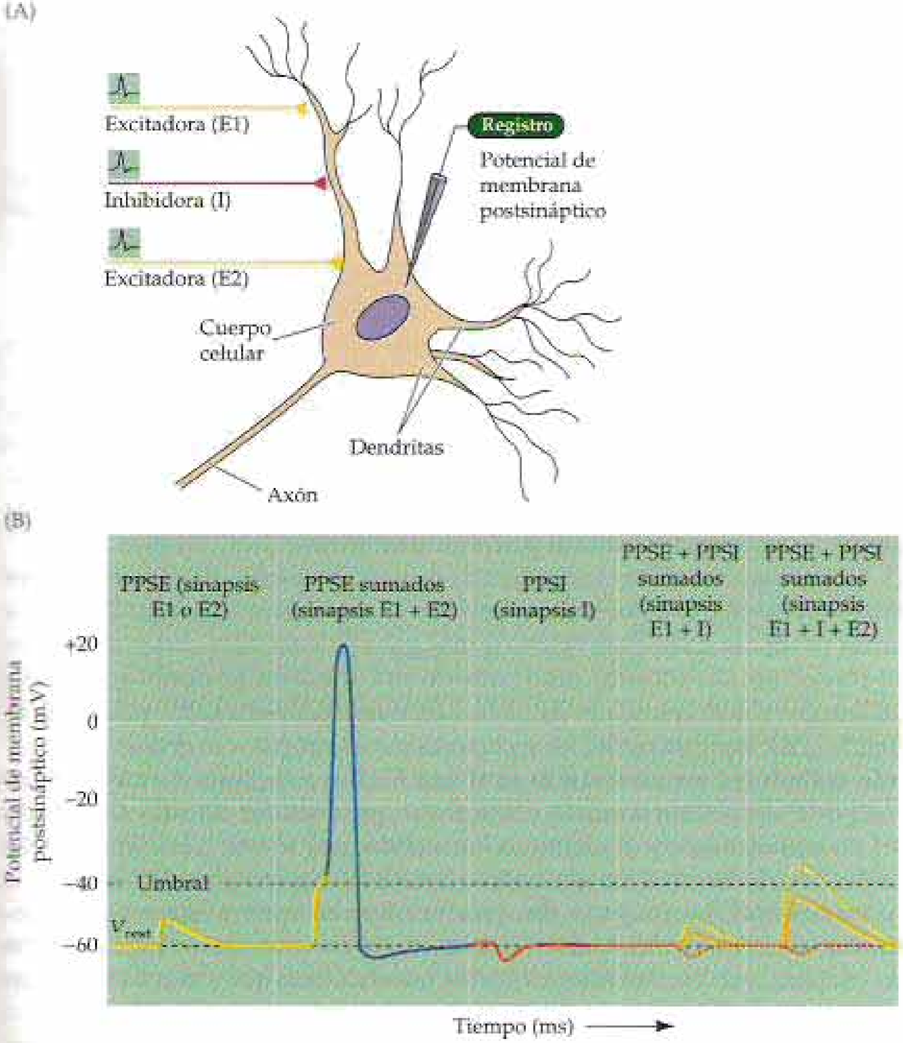

(A)
Excitadora (E1)
Inhibidora (I)
Excitadora (E2)
Registro
Potencial de membrana postsináptico
Cuerpo celular
Dendritas
Axón
(B)
PPSE (sinapsis E1 o E2)
PPSE sumados (sinapsis E1 + E2)
PPSI (sinapsis I)
PPSE + PPSI sumados (sinapsis E1 + I)
PPSE + PPSI sumados (sinapsis E1 + I + E2)
+20
0
-20
-40
-60
Umbral
V_rest
Potencial de membrana postsináptico (mV)
Tiempo (ms)

Fig. 5-20. Suman de los potenciales postsinápticos. **A.** Un microelectrodo registra los potenciales postsinápticos producidos por la actividad de dos sinapsis excitadoras (E1 y E2) y una sinapsis inhibidora (I). **B.** Respuestas eléctricas a la activación sináptica. La estimulación de cualquiera de las sinapsis excitadoras (E1 o E2) produce un PPSE subliminal, mientras que la estimulación de ambas sinapsis al mismo tiempo (E1 + E2) produce un PPSE supraliminal que provoca un potencial de acción postsináptico (que se muestra en azul). La activación de la sinapsis inhibidora aislada (I) produce un PPSI hiperpolarizante. La suma de este PPSI (línea roja rayada) con el PPSE (línea amarilla rayada) producidos por una sinapsis excitadora (E1 + I) reduce la amplitud del PPSE (línea naranja), mientras que la suma con el PPSE supraliminal producido por la activación de las sinapsis E1 y E2 mantiene a la neurona postsináptica por debajo del umbral, de modo que no se produce ningún potencial de acción.

por una sinapsis inhibidora (I) puede sumarse (hablando en términos algebraicos) con un PPSE subliminal para reducir su amplitud (E1 + I) o puede sumarse con PPSE supraliminales para impedir que la neurona postsináptica alcance el umbral (E1 + I + E2).

En resumen, la suma de los PPSE y los PPSI por una neurona postsináptica permite que la célula integre la información eléctrica proporcionada por todas las sinapsis inhibidoras y excitadoras que actúan sobre ella en cualquier momento. El hecho de que la suma de las aferencias sinápticas activas conduzca a la producción de un potencial de acción depende del equilibrio entre excitación e inhibición. Si la suma de todos los PPSE y los PPSI conduce a una despolarización de amplitud suficiente como para elevar el potencial de membrana por encima del umbral, la célula postsináptica desarrollará un potencial de acción. Por el contrario, si prevalece la inhibición, entonces la célula postsináptica se mantendrá silente. Normalmente, el equilibrio entre PPSE y PPSI cambia continuamente con el tiempo, dependiendo de la cantidad de sinapsis excitadoras e inhibidoras activas en un momento dado y de la magnitud de la corriente en cada sinapsis activa. Por lo tanto, la suma es una contienda inducida por los neurotransmisores entre todas las corrientes postsinápticas excitadoras e inhibidoras; su resultado determina que una neurona postsináptica dispare o no un potencial de acción y, por lo tanto, se convierta en un elemento activo del circuito neural al que pertenece (fig. 5-21).

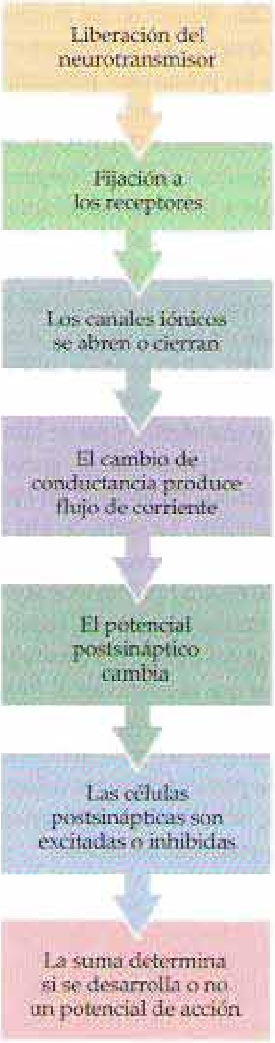

Liberación del neurotransmisor
Fijación a los receptores
Los canales iónicos se abren o cierran
El cambio de conductancia produce flujo de corriente
El potencial postsináptico cambia
Las células postsinápticas son excitadas o inhibidas
La suma determina si se desarrolla o no un potencial de acción

Fig. 5-21. Acontecimientos desde la liberación del neurotransmisor hasta la excitación o la inhibición postsináptica. La liberación del neurotransmisor en todas las terminaciones presinápticas sobre una célula conduce a la fijación al receptor, la cual produce la apertura o el cierre de canales iónicos específicos. El cambio de conductancia resultante hace que fluya la corriente, lo cual puede modificar el potencial de membrana. La célula postsináptica suma (o integra) todos los PPSE y los PPSI, lo que conduce a un control momento a momento de la generación del potencial de acción.

Dos familias de receptores postsinápticos

Dos familias amplias de proteínas receptoras abren o cierran de diferentes formas los canales iónicos postsinápticos. Los receptores de una familia, los **receptores inotrópicos**, están relacionados directamente con los canales iónicos (el griego *tropos* significa que se mueve en respuesta a un estímulo). Estos receptores contienen dos dominios funcionales: un sitio extracelular que fija neurotransmisores, y un dominio de expansión de la membrana que forma un canal iónico (fig. 5-22A). Así, los receptores inotrópicos combinan tanto funciones de fijación de transmisores y de canal en una única entidad molecular (por lo tanto, también se los denomina **canales iónicos con puerta de ligando** para reflejar esta concatenación). Estos receptores son multímeros formados por lo menos por cuatro o cinco subunidades proteicas individuales, cada una de las cuales contribuye al poro del canal iónico.

La segunda familia de receptores de neurotransmisores son los **receptores metabotrópicos**, denominados así porque el movimiento eventual de iones a través de un canal depende de uno o más pasos metabólicos. Estos receptores no poseen canales iónicos como parte de su estructura; en cambio, afectan a los canales por la activación de moléculas intermedias llamadas **proteínas G** (fig. 5-22B). Por esta razón, los receptores metabotrópicos se denominan también **receptores acoplados a la proteína G**. Los receptores metabotrópicos son proteínas con un dominio extracelular que contiene un sitio de fijación del neurotransmisor y un dominio intracelular que se une a las proteínas G. La fijación de los neurotransmisores a los receptores metabotrópicos activa a las proteínas G, las cuales se disocian luego del receptor e interactúan directamente con los canales iónicos o se unen a otras proteínas efectoras, como las enzimas, que forman los mensajeros intracelulares que abren o cierran canales iónicos. Por lo tanto, las proteínas G pueden ser consideradas como transductores que acoplan la fijación del neurotransmisor con la regulación de los canales iónicos postsinápticos. Los acontecimientos de la señalización postsináptica iniciados por los receptores metabotrópicos se explican con detalle en el capítulo 7.

Estas dos familias de receptores postsinápticos dan origen a potenciales postsinápticos con cursos temporales muy diferentes, que producen acciones postsinápticas que varían desde menos de un milisegundo hasta minutos, horas o incluso días. Los receptores inotrópicos generalmente median efectos postsinápticos rápidos. Son ejemplos los PPT producidos en las sinapsis neuromusculares por la ACh (véase fig. 5-15), los PPSE producidos en ciertas sinapsis glutamatérgicas (fig. 5-19A) y los PPSI producidos en ciertas sinapsis GABAérgicas (fig. 5-19B). En los tres casos, los potenciales postsinápticos surgen dentro de un milisegundo o dos de un potencial de acción que invade la terminación presináptica y duran sólo hasta décimas de milisegundo o menos. Por el contrario, la activación de los receptores metabotrópicos en los casos típicos produce respuestas mucho más lentas, que varían entre cientos de milisegundos a minutos o incluso más. La lentitud comparativa de las acciones de los receptores metabotrópicos refleja el hecho de que se requiere una fijación secuencial y ordenada de múltiples proteínas en cada receptor para producir la respuesta fisiológica final. Es importante destacar que un transmisor determinado puede activar tanto receptores inotrópicos como metabotró-

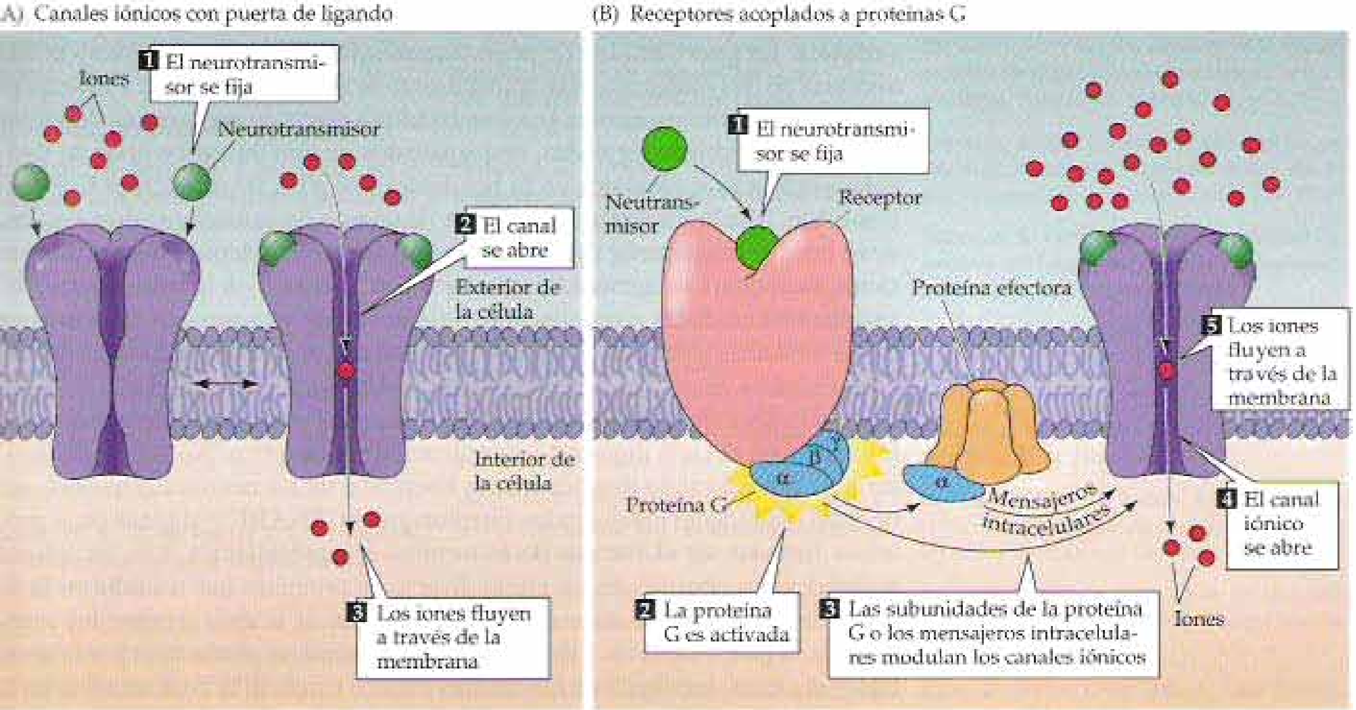

A) Canales iónicos con puerta de ligando
(B) Receptores acoplados a proteínas G
Iones
1 El neurotransmisor se fija
Neurotransmisor
2 El canal se abre
Exterior de la célula
Interior de la célula
3 Los iones fluyen a través de la membrana
1 El neurotransmisor se fija
Neutrans-misor
Receptor
Proteína efectora
5 Los iones fluyen a través de la membrana
α
β
γ
Proteína G
Mensajeros intracelulares
4 El canal iónico se abre
2 La proteína G es activada
3 Las subunidades de la proteína G o los mensajeros intracelulares modulan los canales iónicos
Iones

Fig. 5-22. Un neurotransmisor puede afectar la actividad de una célula postsináptica a ravés de dos tipos diferentes de proteínas receptoras: receptores ionotrópicos o canales iónicos con puerta de ligando y receptores metabotrópicos o acoplados a proteínas G. **A.** Los canales iónicos con puerta de ligando combinan las funciones de receptor y de canal en un complejo proteico único. **B.** Los receptores metabotrópicos habitualmente activan a las proteínas G, que modulan los canales iónicos de forma directa o indirecta a través de enzimas efectoras intracelulares y segundos mensajeros.

picos para producir potenciales postsinápticos rápidos y lentos en la misma sinapsis.

Tal vez el principio más importante para tener en cuenta es que la respuesta que se produce en una sinapsis depende del neurotransmisor liberado y del complemento postsináptico de receptores y canales asociados. En el capítulo siguiente se consideran los mecanismos moleculares que permiten a los neurotransmisores y a sus receptores generar las respuestas sinápticas.

Resumen

Las sinapsis comunican la información transmitida por los potenciales de acción de una neurona a la siguiente en los circuitos neurales. Los mecanismos celulares que subyacen a la transmisión sináptica están íntimamente relacionados con los mecanismos que generan otros tipos de señales eléctricas neuronales, es decir el flujo de iones a través de los canales de la membrana. En el caso de las sinapsis eléctricas, estos canales son uniones en brecha; el flujo directo pero pasivo de corriente a través de las uniones en brecha es la base para la transmisión. En el caso de las sinapsis químicas, los canales con poros más pequeños y más selectivos son activados por la fijación de los neurotransmisores a los receptores postsinápticos después de la liberación desde la terminación presináptica. La gran cantidad de neurotransmisores del sistema nervioso puede dividirse en dos clases amplias: transmisores de molécula pequeña y neuropéptidos. Los neurotransmisores son sintetizados a partir de precursores definidos por vías enzimáticas reguladas, empaquetados en uno de varios tipos de vesículas sinápticas y liberados en la hendidura sináptica de una forma Ca^{2+}-dependiente. Muchas sinapsis liberan más de un tipo de neurotransmisor e incluso se pueden empaquetar múltiples transmisores en el interior de la misma vesícula sináptica. Los agentes transmisores son liberados en la terminación presináptica en unidades o cuantos, que reflejan su almacenamiento en el interior de las vesículas sinápticas. Las vesículas descargan su contenido en la hendidura sináptica cuando la despolarización presináptica generada por la invasión de un potencial de acción abre los canales del calcio con puerta de voltaje, permitiendo que el Ca^{2+} ingrese a la terminación presináptica. No se ha establecido aún cómo el calcio desencadena la liberación de los neurotransmisores, pero están claramente involucradas sinaptotagmina, SNARE y algunas otras proteínas halladas en el interior de la terminación presináptica. Los receptores postsinápticos constituyen un grupo diverso de proteínas que transducen la fijación de los neurotransmisores en señales eléctricas al abrir o cerrar los canales iónicos postsinápticos. Las corrientes postsinápticas producidas por la apertura o el cierre sincrónico de los canales iónicos cambian la conductancia de la célula postsináptica, aumentando o disminuyendo así su excitabilidad. Los cambios en la conductancia que aumentan la probabilidad de generar un potencial de acción son inhibidores. Como las neuronas postsinápticas suelen estar inervadas por muchas aferencias diferentes, el efecto integrado de los cambios en la conductancia subyacentes a todos los PPSE y los PPSI producidos en una célula postsináptica en cualquier momento determina si la célula dispara o no un potencial de acción. Se han desarrollado dos familias ampliamente diferentes de receptores de neurotransmisores para llevar a cabo las acciones de señalización postsináptica de los neurotransmisores. Los efectos postsinápticos de los neurotransmisores concluyen con la degradación del transmisor en la hendidura sináptica, por el transporte del transmisor nuevamente hacia las células o por la difusión fuera de la hendidura sináptica.

Lecturas adicionales

Revisiones

AUGUSTINE, G. J. (2001) How does calcium trigger neurotransmitter release? Curr. Opin. Neurobiol. 11: 320-326.

BENNE, M. V. L. (2000) Electrical synapses, a personal perspective (or history). Brain Res. Rev. 32: 16-28.

BRODSKY, F. M., C. Y. CHEN, C. KNUEHL, M. C. TOWLER Y D. E. WAKEHAM (2001) Biological basket weaving: Formation and function of clathrin coated vesicles. Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17: 517-568.

BRUNGER, A. T. (2001) Structure of proteins involved in synaptic vesicle fusion in neurons. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 30: 157-171.

CARLSSON, A. (1987) Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. Annu. Rev. Neurosci. 10: 19-40.

CHANGEUX, J.-P. (1993) Chemical signaling in the brain. Sci. Am. 269 (May): 58-62.

EMSON, P. C. (1979) Peptides as neurotransmitter candidates in the CNS. Prog. Neurobiol. 13: 61-116.

GALARRETA, M. Y S. HESTRIN (2001) Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. Nature Rev. Neurosci. 2: 425-433.

JAHN, R., T. LANG Y T. C. SUDHOF (2003) Membrane fusion. Cell 112: 519-533.

KUPFERMANN, I. (1991) Functional studies of cotransmission. Physiol. Rev. 71: 683-732.

MARSH, M. Y H. T. MCMAHON (1999) The structural era of endocytosis. Science 285: 215-220.

MURTHY, V. N. Y P. DE CAMILLI (2003) Cell biology of-the presynaptic terminal. Annu. Rev. Neurosc. 26: 701-728.

ROTHMAN, J. E. (1994) Mechanisms of intracellular protein transport. Nature 372: 55-63.

SÜDHOF, T. C. (1995) The synaptic vesicle cycle: A cascade of protein-protein interactions. Nature 375: 645 653.

Tucker, W. C. y E. R. Chapman (2002) Role of synaptotagmin in Ca^{2+} triggered exocytosis. Biochem. J. 366: 1-13.

Articulos originales importantes

Adler, E., M. Adler, G. J. Augustine, M. P. Charlon y S. N. Duffy (1991) Alien intracellular calcium chelators attenuate neurotransmitter release at the squid giant synapse. J. Neurosci. 11: 1496-1507.

Augustine, G J. y R. Eckert (1984) Divalent cations differentially support transmitter release at the squid giant synapse. J. Physiol. (Lond.) 346: 257-271.

Boyd, I. A. y A. R Martin (1955) The end-plate potential in mammalian muscle. J. Physiol. (Lond.) 132: 74-91.

Curtis, D. R., J. W. Phillis y J. C. Watkins (1959) Chemical excitation of spinal neurons. Nature 183: 611-612.

Dale H. H. W. Feldberg y M. Vogt (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J. Physiol. 86: 353-380.

Del Castillo, J. y B. Katz (1954) Quantal components of the end plate potential J. Physiol. (Lond.) 124: 560-573.

Fatt, P. y B. Katz (1951) An analysis of the end plate potential recorded with an intracellular electrode. J. Physiol. (Lond.) 115: 320-370.

Fatt, P. y B. Katz (1952) Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. J. Physiol. (Lond.) 117: 109-128.

Furshpan, E. J. y V. D. Potter (1959) Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. J. Physiol. (Lond.) 145: 289-325.

Geppert, M. y otros 6 (1994) Synaptohgmin I: A major Ca^{2+} sensor for transmitter release at a central synapse. Cell 79: 717-727.

Gibson, J. R., M. Beierlein y B. W. Connors. (1999) Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. Nature 402: 75-79.

Harris, B. A., J. D. Robishaw, S. M. Mumby y A. G. Gilman (1985) Molecular cloning of complementary DNA for the alpha subunit of the G protein that stimulates adenylate cyclase. Science 229: 1274-1277.

Heuser, J. E. y otros 5 (1979) Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. J. Cell Biol. 81: 275-300.

Heuser, J. E y T. S. Reese (1973) Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction. J. Cell Biol. 57: 315-344.

Hokfelt, T., O. Johansson, A. Ljungdahl, J. M. Lundberg y M. Schultzberg (1980) Peptidergic neurons. Nature 284: 515-521.

Jonas, P., J. Bischofberger y J. Sandkuhler (1998) Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. Science 281: 419-424.

Loewi, O. (1921) Über humorale übertragbarheit der herznervenwirkung. Pflügers Arch. 189: 239-242.

Miledi, R. (1973) Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. Proc. R Soc. Lond. B 183: 421-425.

Neher, E. y B. Sakmann (1976) Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799-802.

Rekling, J. C., X. M. Shao y J. L. Feldman (2000) Electrical coupling and excitatory synaptic transmission between rhythmogenic respiratory neurons in the preBotzinger complex. J. Neurosci. 20: RC113: 1-5

Smith, S. J., J. Buchanan, L. R. Osses, M. P. Charlton y G. J. Augustine (1993) The spatial distribution of calcium signals in squid presynaptic terminals. J. Physiol. (Lond. 472: 573-593.

Sossin, W. S., A. Sweet-Cordero y R. H. Scheller (1990) Dale's hypothesis revisited: Different neuropeptides derived from a common prohormone are targeted to different processes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87: 4845-4548.

Sutton, R. B., D. Fasshauer, R. Jahn y A. T. Brünger (1998) Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. Nature 395: 347-353.

Takeuchi, A. y N. Takeuchi (1960) One the permeability of end-plate membrane during the action of transmitter. J. Physiol. (Lond.) 154: 52-67.

Wickman, K. y otros 7 (1994) Recombinant $G_{\beta\gamma}$ activates the muscarinic-gated atrial potassium channel I_{KACh}. Nature 368: 255-257.

Libros

Bradford, H. F. (1986) *Chemical Neurobiology*. New York: W. H. Freeman.

Cooper, J. R., F. E. Bloom And R. H. Roth (1991) *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press.

Hall, Z. (1992) *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Katz, B. (1966) *Nerve, Muscle, and Synapse*. New York: McGraw-Hill.

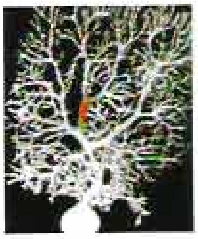
Katz, B. (1969) *The Release of Neural Transmitter Substances*. Liverpool: Liverpool University Press.

Llinas, R. R (1999) *The Squid Giant Synapse: A Model for Chemical Synaptic Transmission*. Oxford: Oxford University Press.

Nicholls, D. G. (1994) *Proteins, Transmitters, and Synapses*. Oxford: Blackwell.

Peters, A., S. L. Palay y H. Def. Webster (1991) *The Fine Structure of the Neurons System: Neurons and their Supporting Cells*. 3ª edition. Oxford: Oxford University Press.

Capítulo 6



Neurotransmisores y sus receptores

Aspectos generales

En el encéfalo humano la mayoría de las neuronas se comunican entre sí liberando mensajeros químicos denominados neurotransmisores. Se conoce actualmente gran cantidad de neurotransmisores y aún quedan más por descubrir. Los neurotransmisores provocan respuestas eléctricas postsinápticas al unirse a distintos miembros de un grupo diverso de proteínas denominadas receptores de neurotransmisores. Existen dos clases de receptores: aquellos en los cuales la molécula receptora también es un canal iónico y aquellos en los cuales el receptor y el canal iónico son moléculas separadas. Los primeros se denominan receptores ionotrópicos o canales iónicos con puerta de ligando y dan origen a las respuestas postsinápticas rápidas cuya derivación típica es de sólo algunos milisegundos. Los últimos se denominan receptores metabotrópicos y producen efectos postsinápticos más lentos que pueden durar mucho más. Las funciones anómalas de los neurotransmisores contribuyen a una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos. En consecuencia, muchos tratamientos neurofarmacológicos se basan en agentes que alteran la liberación, la unión o la eliminación de los neurotransmisores.

Categorías de neurotransmisores

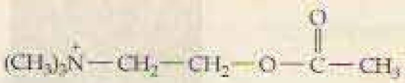
Se conocen más de 100 agentes diferentes que actúan como neurotransmisores. Esta gran cantidad de transmisores permite una gran diversidad en la señalización químico entre las neuronas. Es útil separar esta variedad de transmisores en dos categorías amplias basadas simplemente en el tamaño (fig. 6-1). Los **neuropéptidos** son moléculas transmisoras relativamente grandes compuestas por 3 a 36 aminoácidos. Los aminoácidos individuales, como glutamato y GABA, así como los transmisores acetilcolina, serotonina e histamina, son mucho más pequeños que los neuropéptidos y, por lo tanto, se los denomina **neurotransmisores de molécula pequeña**. Dentro de la categoría de los neurotransmisores de molécula pequeña, las **aminas biógenas** (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina e histamina) se explican a menudo por separado debido a que sus propiedades químicas y sus acciones postsinápticas son similares. Las particularidades de síntesis, empaquetamiento, liberación y eliminación difieren para cada neurotransmisor (cuadro 6-1). Este capítulo describirá algunas de las características principales de estos transmisores y sus receptores postsinápticos.

Acetilcolina

Como se mencionó en el capítulo anterior, la acetilcolina (ACh) fue la primera sustancia identificada como neurotransmisor. Además de la acción de la

NEUROTRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA

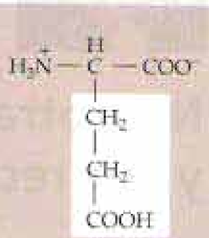
Acetilcolina



$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$

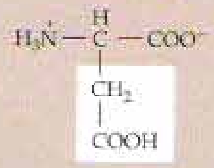
AMINOÁCIDOS

Glutamato



$H_3\overset{+}{N}-\underset{\underset{\underset{\underset{COOH}{|}}{CH_2}}{|}}{\overset{H}{C}}-COO^-$ con $C-CH_2-CH_2-COOH$

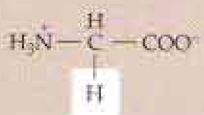
Aspartato



$H_3\overset{+}{N}-\underset{CH_2-COOH}{\overset{H}{C}}-COO^-$

GABA $H_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-CH_2-COO^-$

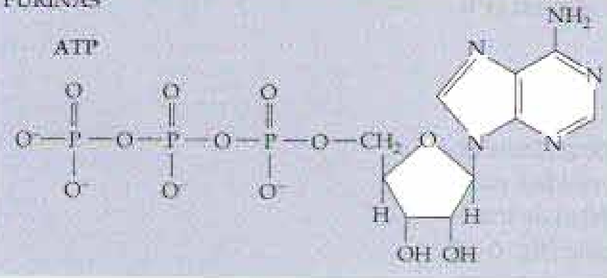
Glicina



$H_3\overset{+}{N}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-COO^-$

PURINAS

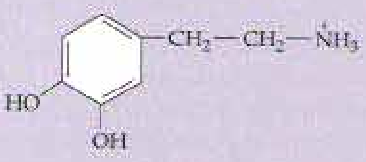
ATP



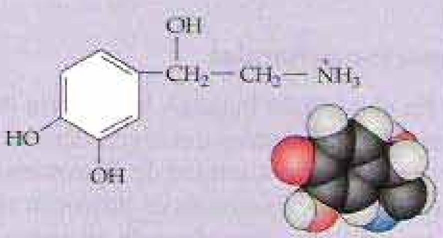
AMINAS BIÓGENAS

CATECOLAMINAS

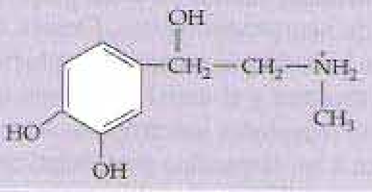
Dopamina



Noradrenalina

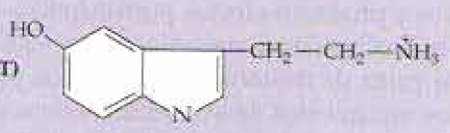


Adrenalina



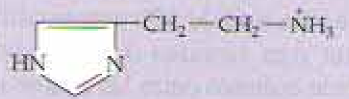
INDOLAMINA

Serotonina (5-HT)

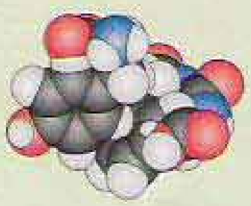


IMIDAZOLAMINA

Histamina



NEUROTRANSMISORES PEPTÍDICOS (más de 100 péptidos, habitualmente de 3-30 aminoácidos de longitud)



Ejemplo: **Metionina encefalina** (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)

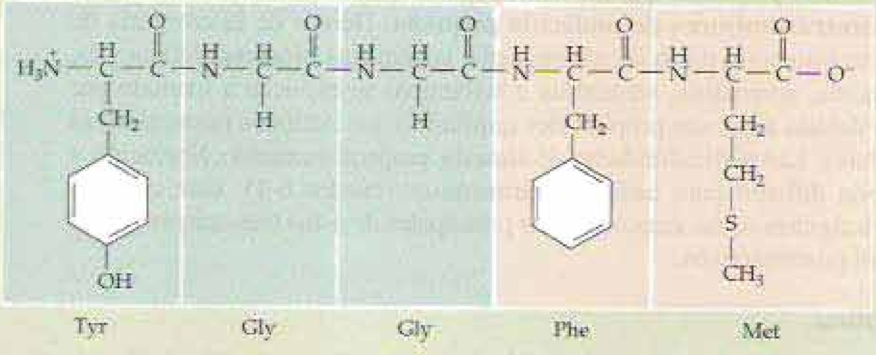


Fig. 6-1. Ejemplos de neurotransmisores de molécula pequeña y neurotransmisores peptídicos. Los neurotransmisores de molécula pequeña pueden subdividirse en acetilcolina, aminoácidos, purinas y aminas biógenas. Las catecolaminas, denominadas así porque todas comparten la porción catecol (es decir, un anillo benceno hidroxilado), forman por un subgrupo distinto dentro de las aminas biógenas. Serotonina e histamina contienen un anillo indol y un anillo imidazol, respectivamente. Las diferencias de tamaño entre los neurotransmisores de molécula pequeña y los neurotransmisores peptídicos están indicadas por los modelos de esferas interpenetradas para glicina, noradrenalina y metionina encefalina. (Los átomos de carbono están en negro, los átomos de nitrógeno en azul y los átomos de oxígeno en rojo.)

ACh como neurotransmisor en las uniones neuromusculares esqueléticas (véase cap. 5) y en la sinapsis neuromuscular entre el nervio vago y las fibras del músculo cardíaco, la ACh sirve como transmisor en las sinapsis de los ganglios del sistema motor visceral y en muchos sitios en el interior del sistema nervioso central. Aunque mucho se sabe acerca de la función de la transmisión colinérgica en las uniones neuromusculares y las sinapsis ganglionares, la acción de la acetilcolina en el sistema nervioso central no se conoce bien.

La acetilcolina es sintetizada en las terminaciones nerviosas a partir de los precursores acetil coenzima A (acetil CoA, a su vez es sintetizada a partir de

CUADRO 6-1.
Características funcionales de los principales neurotransmisores

Neurotransmisor	*Efecto postsináptico*[a]	*Precursor(es)*	*Paso limitante de la velocidad en la síntesis*	*Mecanismo de eliminación*	*Tipo de vesícula*
ACh	Excitador	Colina + acetil coA	CAT	Acetilcolinesterasa	Pequeña, clara
Glutamato	Excitador	Glutamina	Glutaminasa	Transportadores	Pequeña, clara
GABA	Inhibidor	Glutamato	GAD	Transportadores	Pequeña, clara
Glicina	Inhibidor	Serina	Fosfoserina	Transportadores	Pequeña, clara
Catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina)	Excitador	Tirosina	Tirosina hidroxilasa	Transportadores, MAO, COMT	Pequeña, centro denso o centro denso irregular grande
Serotonina (5-HT)	Excitador	Triptófano	Triptófano hidroxilasa	Transportadores, MAO	Grande, centro denso
Histamina	Excitador	Histidina	Histidina descarboxilasa	Transportadores	Grande, centro denso
ATP	Excitador	ADP	Fosforilación oxidativa mitocondrial; glucólisis	Hidrólisis a AMP y adenosina	Pequeña, clara
Neuropéptidos	Excitador e inhibidor	Aminoácidos (síntesis de proteínas)	Síntesis y transporte	Proteasas	Grande, centro denso
Endocannabinoides	Inhibe la inhibición	Lípidos de membrana	Modificación enzimática de lípidos	Hidrólisis por FAAH	Ninguna
Óxido nítrico	Excitador e inhibidor	Arginina	Óxido nítrico sintasa	Oxidación espontánea	Ninguna

[a] Se indica el efecto postsináptico más frecuente; el mismo transmisor puede producir excitación o inhibición postsináptica según los canales iónicos afectados por la fijación del transmisor (véase cap. 7).

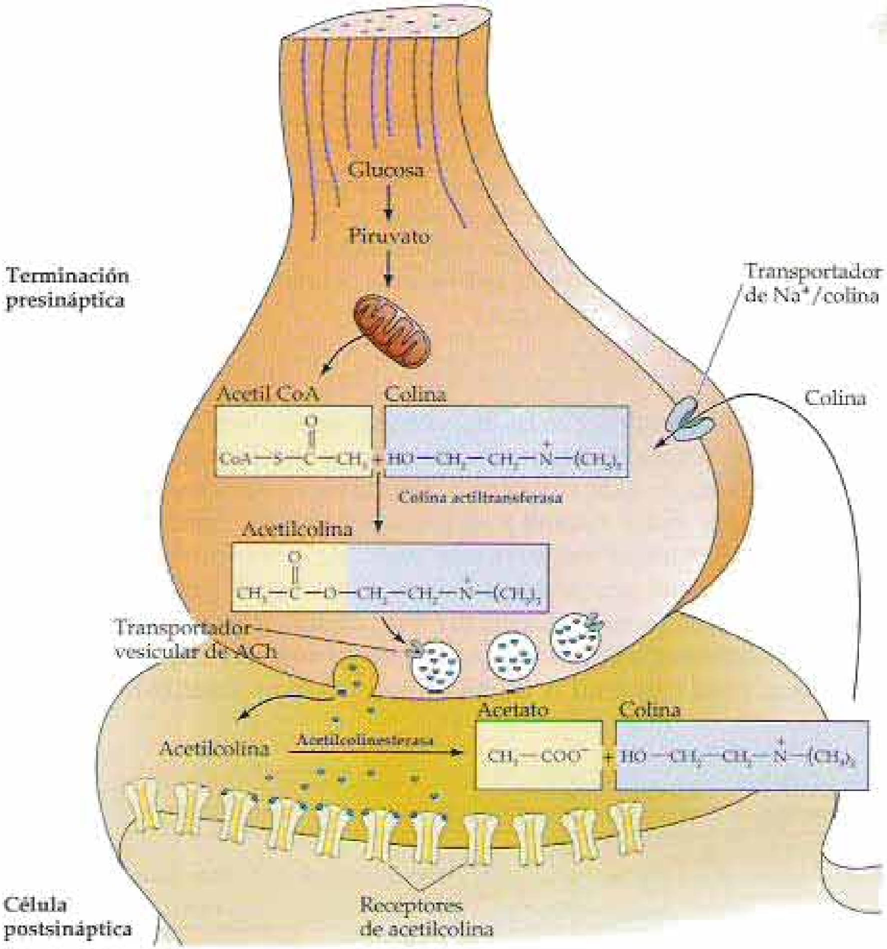

Glucosa
Piruvato
Terminación presináptica
Transportador de Na+/colina
Acetil CoA
Colina
Colina
CoA—S—C(=O)—CH3 + HO—CH2—CH2—N+—(CH3)3
Colina acetiltransferasa
Acetilcolina
CH3—C(=O)—O—CH2—CH2—N+—(CH3)3
Transportador vesicular de ACh
Acetato
Colina
Acetilcolina
Acetilcolinesterasa
CH3—COO− + HO—CH2—CH2—N+—(CH3)3
Célula postsináptica
Receptores de acetilcolina

Fig. 6-2. Metabolismo de la acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas. La síntesis de acetilcolina a partir de colina y acetil CoA necesita de la colina acetiltransferasa. La acetil CoA deriva del piruvato generado por glucólisis, mientras que la colina es transportada en las terminaciones mediante un transportador Na$^+$-dependiente. La acetilcolina es cargada en vesículas sinápticas mediante un transportador vesicular. Después de la liberación, la acetilcolina es metabolizada rápidamente por la acetilcolinesterasa y la colina es transportada nuevamente hasta la terminación.

glucosa) y colina, en una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (CAT; fig. 6-2). La colina está presente en el plasma en una alta concentración (aproximadamente 10 m*M*) y es captada en las neuronas colinérgicas por un transportador de Na$^+$/colina de alta afinidad. Después de la síntesis en el citoplasma de la neurona, un transportador vesicular de ACh carga aproximadamente 10.000 moléculas de ACh en cada vesícula colinérgica.

Al contrario de la mayoría de los neurotransmisores de molécula pequeña, las acciones postsinápticas de la ACh en muchas sinapsis colinérgicas (la unión neuromuscular en particular) no son terminadas por recaptación sino por una potente enzima hidrolítica, la acetilcolinesterasa (AChE). Esta enzima está concentrada en la hendidura sináptica, lo que asegura una rápida disminución de la concentración de ACh después de su liberación desde la terminación presináptica. La AChE tiene una actividad catalítica muy alta (aproximadamente 5.000 moléculas de ACh por molécula de AChE por segundo) e hidroliza la ACh en acetato y colina. La colina producida por la hidrólisis de la ACh es transportada nuevamente a las terminaciones nerviosas y utilizada para sintetizar nuevamente ACh.

Entre las muchas sustancias interesantes que interactúan con las enzimas colinérgicas están los organofosforados. Este grupo incluye algunos potentes agentes de la guerra química. Uno de estos compuestos es el gas nervioso "sarín", que adquirió notoriedad después de que un grupo de terroristas liberó este gas en el sistema se subterráneos de Tokio. Los organofosforados pue-

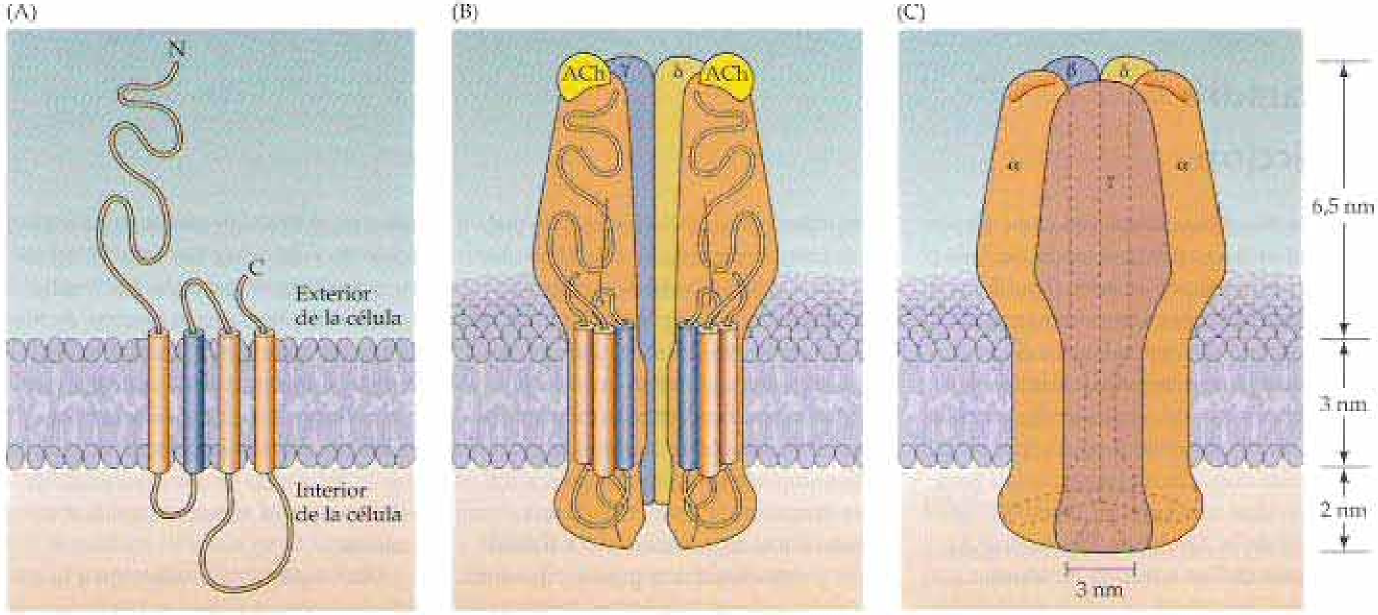
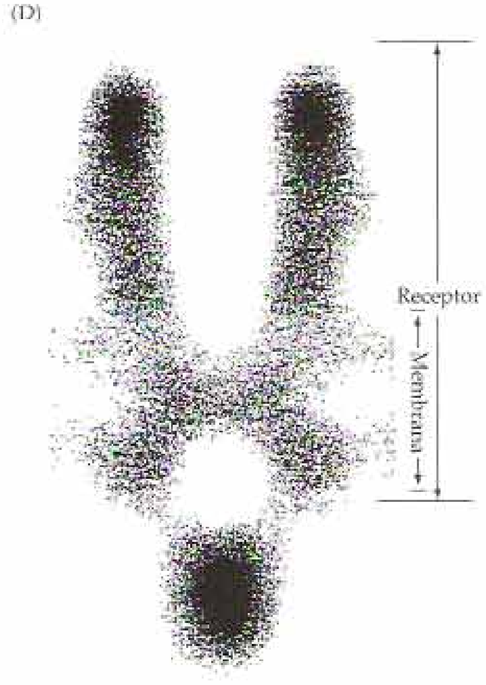


Fig. 6-3. Estructura del receptor/canal nACh. **A.** Cada subunidad del receptor atraviesa la membrana cuatro veces. El dominio de expansión de la membrana que reviste el poro se muestra en azul. **B.** Cinco de estas subunidades se unen para formar una estructura compleja que contiene 20 dominios transmembrana que rodean un poro central **C.** Los orificios a cada extremo del canal son muy grandes, de aproximadamente 3 nm de diámetro; aun la región más estrecha del poro tiene aproximadamente 0,6 nm de diámetro. Por comparación, el diámetro del Na^+ o del K^+ tiene menos de 0,3 nm. **D.** Microfotografía electrónica del receptor nACh, que muestra la posición y el tamaño real de la proteína en relación con la membrana. (D, tomado de Toyoshima y Unwin, 1990.)



den ser letales porque inhiben la AChE, y hacen que se acumule ACh en las sinapsis colinérgicas. Este aumento de la ACh despolariza a la célula postsináptica y la torna refractaria a la liberación ulterior de ACh, provocando parálisis neuromuscular y otros efectos. La alta sensibilidad de los insectos a estos inhibidores de la AChE ha convertido a los organofosforados en insecticidas populares.

Muchas de las acciones postsinápticas de la ACh están mediadas por el receptor colinérgico nicotínico (nAChR), denominado así porque la nicotina, un estimulante del SNC, también se une a estos receptores. El consumo de nicotina produce cierto grado de euforia, relajación y finalmente adicción (recuadro A), efectos que en este caso, según se cree, están mediados por nAChR. Los receptores nicotínicos son los receptores ionotrópicos de neurotransmisores mejor estudiados. Como se describió en el capítulo 5, los nAChR son canales catiónicos no selectivos que generan respuestas postsinápticas excitadoras. Algunas toxinas biológicas se unen específicamente a los receptores nicotínicos y los bloquean (recuadro B). La disponibilidad de estos ligandos altamente específicos –en particular un componente del veneno de serpiente llamado α-bungarotoxina– ha proporcionado una forma útil para aislar y purificar nAChR. Este trabajo pionero trazó el camino para la clonación y la secuenciación de los genes que codifican las distintas subunidades del nAChR.

Recuadro A

Adicción

La adicción a drogas es una enfermedad crónica y recurrente con consecuencias médicas, sociales y políticas evidentes. La adicción (también denominada farmacodependencia) es un trastorno persistente de la función encefálica en la cual se desarrolla un consumo compulsivo de drogas a pesar de las serias consecuencias negativas para el individuo afectado. El manual diagnóstico de la American Psychiatric Association define adicción en términos de dependencia *física* y dependencia *psicológica* (en la cual un individuo persiste en el consumo de drogas a pesar de las consecuencias adversas).

La gama de sustancias que pueden generar este tipo de dependencia es amplia; los agentes primarios de abuso actualmente son opioides, cocaína, anfetaminas, marihuana, alcohol y nicotina. La adicción a agentes más "socialmente aceptables" como alcohol y nicotina a veces se considera menos problemática, pero de hecho involucran consecuencias médicas y conductuales tan importantes como las de drogas de abuso consideradas más peligrosas. Es importante destacar que el fenómeno de la adicción no está limitado al comportamiento humano, sino que se puede demostrar en animales de laboratorio. La mayor parte de estos mismos agentes son autoadministrados si se les brinda a primates, roedores u otras especies la oportunidad de hacerlo.

Además de la compulsión para obtener el agente de abuso, una característica importante de la adicción a muchas drogas es la aparición de una constelación de características fisiológicas y emocionales negativas, denominadas en general "síndrome de abstinencia", cuando no se ingiere la droga. Los signos y síntomas de la abstinencia son diferentes para cada agente de abuso, pero en general se caracterizan por aspectos opuestos a los de la experiencia positiva inducida por la droga propiamente dicha. Consideremos, por ejemplo, la cocaína, droga que se estima era consumida regularmente por 5 a 6 millones de norteamericanos durante la década de 1990, con unos 600.000 consumidores regulares adictos o en alto riesgo de adicción. Los efectos positivos de la droga fumada o inhalada como polvo en forma de base libre de alcaloide es un "vuelo" que es casi inmediato pero que generalmente dura unos minutos, y típicamente conduce a un deseo de más droga tan sólo 10 minutos a media hora después. El "vuelo" es descrito como una sensación de bienestar, autoconfianza y satisfacción. Por el contrario, cuando no cuentan con la droga, los consumidores habituales experimentan depresión, somnolencia, fatiga, un deseo irresistible de consumo y una sensación general de malestar.

Otro aspecto de la adicción a la cocaína o a otros agentes es la tolerancia, definida como una reducción en la respuesta a la droga con la administración repetida. La tolerancia se desarrolla como consecuencia del consumo persistente de algunas drogas pero es particularmente importante en los casos de adicción, ya que la dosis necesaria para experimentar el efecto deseado debe aumentarse progresivamente. Aunque es correcto decir que la neurobiología de la adicción no se conoce en forma completa, para la cocaína y muchos otros agentes de abuso los efectos adictivos involucran la activación de receptores dopaminérgicos en regiones encefálicas críticas que participan en la motivación y el refuerzo emocional (véase cap. 28).

Sobre la base de estos estudios moleculares, se sabe ahora que el nAChR es un complejo proteico grande que consiste en cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro central de expansión de la membrana (fig. 6-3). En el caso de los AchR del músculo esquelético, el pentámero receptor contiene dos subunidades α, cada una de los cuales se une a una molécula de ACh. Como ambos sitios fijadores de ACh deben estar ocupados para que el canal se abra, solo concentraciones relativamente altas de este neurotransmisor conducen a la activación del canal. Estas subunidades también fijan otros ligandos, como nicotina y α-bungarotoxina. En la unión neuromuscular, las dos subunidades α se combinan hasta con otros cuatro tipos de subunidad –β, γ, δ y ε– en la relación 2α:β:ε:δ. En los casos típicos, los nAChR neuronales difieren de los del músculo en que carecen de sensibilidad a la α-bungarotoxina y sólo comprenden dos tipos de subunidades de receptor (α y β), que están

Las más importantes de estas áreas son el sistema dopaminérgico del mesencéfalo, especialmente sus proyecciones desde el área ventrotegmental hacia el núcleo accumbens. Agentes como la cocaína parecen actuar elevando las concentraciones de dopamina en estas áreas, lo que hace que este trasmisor se encuentre más disponible para los receptores al interferir con la recaptación de la dopamina liberada en la sinapsis por el transportador de dopamina. Se cree que el refuerzo y la motivación de los comportamientos de consumo de la droga están relacionados con las proyecciones hacia el núcleo accumbens.

La droga opioide de uso más frecuente es la heroína. La heroína es un derivado de la amapola del opio y no se encuentra legalmente disponible para fines clínicos en los Estados Unidos. Se estima que el número de adictos a la heroína en los Estados Unidos es entre 750.000 y un millón de individuos. Las sensaciones positivas producidas por la heroína, descritas en general como "*el rush*", a menudo se comparan con la sensación del orgasmo sexual y comienzan en menos de un minuto después de la inyección intravenosa. Luego hay una sensación de bienestar general ("*on the nod*", estar volando) que dura alrededor de una hora. Los síntomas de abstinencia pueden ser intensos; son inquietud, irritabilidad, náuseas, dolor muscular, depresión, insomnio y sensación de ansiedad y de malestar. Los aspectos reforzadores de la droga se relacionan con el mismo circuito dopaminérgico en el área ventrotegmental y el núcleo accumbens que la cocaína, aunque por cierto participan otras áreas, sobre todo los sitios de receptores opioides descritos en el capítulo 9.

Es interesante destacar que la adicción a la heroína o a cualquier otro agente no es una consecuencia inevitable del consumo de la droga, sino que depende fundamentalmente del entorno. Por ejemplo, los veteranos de Vietnam que se habían vuelto adictos a la heroína allí, en general, perdieron su adicción al retornar a los Estados Unidos. Asimismo, los pacientes que reciben otros opioides (p. ej., morfina) para afecciones dolorosas pocas veces se vuelven adictos.

El tratamiento de cualquier forma de adicción es difícil y debe ajustarse a las circunstancias del individuo. Además de tratar los problemas agudos de la abstinencia y de la "destoxificación" deben modificarse los patrones de comportamiento, lo cual puede llevar meses o años. La adicción es por lo tanto un estado patológico crónico que requiere un monitoreo continuo de los individuos susceptibles durante toda la vida.

Bibliografía

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed. (DSM IV). Washington, D.C.

HYMAN, S. E. Y R. C. MALENKA (2001) Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. Nature Rev. Neurosci. 2: 695-703.

LAAKSO, A., A. R. MOHN, R. R. GAINETDINOV Y M. G. CARON (2002) Experimental genetic approaches to addiction. Neuron 36: 213-228.

O'BRIEN, C. P. (2001) Goodman and Gilman's *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 10ª ed. New York: McGraw-Hill. Chapter 24, pp. 621-642.

presentes en una relación de 3α:2β. Sin embargo, en todos los casos cinco subunidades individuales se reúnen para formar un receptor de nACh selectivo de cationes y funcional.

Cada subunidad de la molécula del nAChR contiene cuatro dominios transmembrana que forman la porción del canal iónico del receptor, y una región extracelular larga que forma el dominio fijador de ACh (fig. 6-3A). El descubrimiento de la estructura molecular de esta región del receptor de nACh ha proporcionado la comprensión de los mecanismos que permiten que los canales iónicos con puerta de ligando respondan rápidamente a los neurotransmisores: se cree que la íntima asociación de los sitios fijadores de ACh con el poro del canal explica la rápida respuesta a la ACh (fig. 6-3B-D). En efecto, esta disposición general es característica de *todos* los canales iónicos con puerta de ligando en las sinapsis de acción rápida, como se resume en la

Recuadro B

Neurotoxinas que actúan sobre los receptores postsinápticos

Las plantas y los animales venenosos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Las toxinas que producen han sido utilizadas para distintos fines, que incluyen la caza, la curación, la alteración del sensorio y, más recientemente, la investigación. Muchas de estas toxinas tienen una acción potente sobre el sistema nervioso y a menudo interfieren con la transmisión sináptica al tener por puntos diana los receptores de los neurotransmisores. Los venenos hallados en algunos organismos contienen un único tipo de toxina, mientras que otros contienen una mezcla de decenas o incluso centenas de toxinas.

Dado el papel central de los receptores de acetilcolina en la mediación de la contracción muscular en las uniones neuromusculares de muchas especies, no es sorprendente que gran cantidad de toxinas naturales interfieran con la transmisión en esta sinapsis. De hecho, la clasificación de los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos se basa sobre la sensibilidad de estos receptores a los alcaloides vegetales tóxicos nicotina y muscarina, los cuales activan los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos, respectivamente. La nicotina deriva de las hojas desecadas de la planta del tabaco *Nicotinia tabacum* y la muscarina del hongo rojo venenoso *Amanita muscaria*. Ambas toxinas son estimulantes que producen náuseas, vómitos, confusión mental y convulsiones. La intoxicación con muscarina también puede conducir al colapso circulatorio, el coma y la muerte.

El veneno α-bungarotoxina, uno de los muchos péptidos que en conjunto constituyen el veneno de la víbora krait rayada, *Bungarus multicinctus* (fig. A), bloquea la transmisión en las uniones neuromusculares y es utilizado por la víbora para paralizar a su presa. Esta toxina de 74 aminoácidos bloquea la transmisión neuromuscular al unirse en forma irreversible a los receptores colinérgicos nicotínicos, impidiendo así que la ACh abra los canales iónicos postsinápticos. La parálisis se produce porque los músculos esqueléticos ya no pueden ser activados por las neuronas motoras. Como resultado de su especificidad y su alta afinidad por los receptores colinérgicos nicotínicos, la α-bungarotoxina ha contribuido mucho al conocimiento de la molécula del receptor de ACh. Otras toxinas de las víboras que bloquean los receptores colinérgicos nicotínicos son la α-neurotoxina de la cobra y el péptido de la víbora de mar erabutoxina. La misma estrategia utilizada por estas víboras para paralizar a su presa fue adoptada por los indios sudamericanos que empleaban curare, una mezcla de toxinas vegetales de *Chondrodendron tomentosum*, como veneno en la punta de las flechas para inmovilizar a sus presas. El curare también bloquea los receptores colinérgicos nicotínicos; el agente activo es el alcaloide δ-tubocurarina.

Otra clase interesante de toxinas animales que bloquean selectivamente los receptores colinérgicos y otros receptores incluye los péptidos producidos por los caracoles cónicos marinos cazadores de peces (fig. B). Estos caracoles coloridos matan a los pequeños peces "disparándoles" flechas envenenadas. El veneno contiene cientos de péptidos, conocidos como conotoxinas, muchas de las cuales están dirigidas contra proteínas importantes en la transmisión sináptica. Hay péptidos de conotoxina que bloquean los canales del Ca^{2+}, los canales del Na^{+}, los receptores de glutamato y los receptores colinérgicos. El conjunto de respuestas fisiológicas producidas por estos péptidos sirve para inmovilizar a cualquier presa que desafortunadamente se encuentre con el caracol cónico. Muchos otros organismos, incluidos moluscos, corales, gusanos y ranas, también utilizan toxinas que contienen bloqueantes específicos de receptores colinérgicos.

Otras toxinas naturales poseen efectos que alteran el sensorio o la conducta y en algunos casos han sido utilizadas durante miles de años por los chamanes y, más recientemente, por los médicos. Dos ejemplos son las toxinas alcaloides vegetales que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos: la atropina de la belladona y la escopolamina del beleño. Dado que estas plantas crecen en forma salvaje en muchas partes del mundo, la exposición no es infrecuente y el envenenamiento con cualquiera de las toxinas también puede ser fatal.

Otra neurotoxina postsináptica que, al igual que la nicotina, es utilizada como droga social se encuentra en las semillas del betel, *Areca catechu* (fig. C). El mascado del betel, si bien se desconoce en los Estados Unidos, es practicado hasta por el 25% de la población de la India, Bangladesh, Sri Lanka, Malasia y las Filipinas. El mascado de estas semillas produce euforia causada por arecolina, un alcaloide agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos. Al igual que la nicotina, la arecolina es un estimulante del sistema nervioso central que produce adicción.

Muchas otras neurotoxinas alteran la transmisión en las sinapsis no colinérgicas. Por ejemplo, los aminoácidos hallados en algunos hongos, algas y semillas son potentes agonistas de los receptores glutamatérgicos. Los aminoácidos excitotóxicos cainato, provenientes del alga roja *Digenea simplex* y quiscualato, de la semilla de *Quisqualis indica*, son utilizados para separar dos familias de receptores glutamatérgicos no NMDA (véase texto). Otros activadores aminoácidos neurotóxicos de los receptores de glutamato incluyen ácido iboténico y ácido acromélico, hallados ambos en hongos, y el domoato, el cual se desarrolla en algas de agua dulce, algas marinas y mejillones. Otro grupo grande de neurotoxinas peptídicas bloquea los receptores de glutamato. Éstas incluyen las α-agatoxinas de la araña de red "en embudo", NSTX-3 de la araña tejedora de esferas, la jorotoxina de la araña Joro y la β-filantotoxina del veneno de la avispa, así como muchas toxinas del caracol cónico.

Todas estas toxinas de las que nos ocupamos hasta ahora se dirigen contra las sinapsis excitadoras. Sin embargo, los receptores de GABA y glicina inhibidores no han sido pasados por alto por las exigencias de supervivencia. La estricnina, un alcaloide extraído de las semillas de *Strychnos nux-vomica*, es la única droga conocida con acciones específicas sobre la transmisión en las sinapsis glicinérgicas. Puesto que la toxina bloquea los receptores de glicina, el envenenamiento con estrictina produce hiperactividad en la médula espinal y el tronco del encéfalo, y conduce a convulsiones. La estricnina se utiliza desde hace mucho tiempo en el comercio como veneno para roedores, aunque en la actualidad son más populares otras alternativas como el anticoagulante cumadina porque son más seguros para los seres humanos. Las neurotoxinas que bloquean los receptores $GABA_A$ incluyen los alcaloides vegetales como bicuculina de la dicentra (Dutchman's breeches) y la picrotoxina de *Anamerta cocculus*. El dieldrín, un insecticida comercial, también bloquea estos receptores. Al igual que la estricnina, estos agentes son estimulantes potentes del sistema nervioso central. El muscimol, una toxina de un hongo que es un potente depresor así como un alucinógeno, activa los receptores $GABA_A$. Un análogo sintético del GABA, el baclofeno, es un agonista de los receptores $GABA_B$ que reduce los PPSE en algunas neuronas del tronco del encéfalo, y es utilizado clínicamente para reducir la frecuencia y la gravedad de los espasmos musculares.

La guerra química entre las especies ha dado origen así a un conjunto enorme de moléculas cuyo punto diana son las sinapsis de todo el sistema nervioso. Si bien estas toxinas están ideadas para derrotar a la transmisión sináptica normal, también han proporcionado un conjunto de herramientas potentes para comprender los mecanismos postsinápticos.

Bibliografía

ADAMS, M. E. Y B. M. OLIVERA (1994) Neurotoxins: Overview of an emerging research technology. TINS 17: 151-155.

HUCHO, F. Y Y. OVCHINNIKOV (1990). *Toxins as Tools in Neurochemistry*. Berlin: Walter de Gruyer.

MYERS, R. A., L. J. CRUZ, J. E. RIVIER Y B. M. OLIVERA (1993) *Conus* peptides as chemical probes for receptors and ion channels. Chem. Rev. 93: 1923-1926.

(A)

(B)

(C)

A. Víbora krait rayada *Bungarus multicinctus*. **B.** Un caracol cónico marino (especie de *Conus*) utiliza dardos venenosos para matar a los peces pequeños. **C.** Betel, *Arecha catechu*, que crece en Malasia. (A. Robert Zappalorti/Photo Researchers, Inc.; B. Zoya Maslak y Baldomera Olivera, University of Utah; C. Fletcher Baylis/Photo Researchers, Inc.)

figura 6-4. Por lo tanto, el receptor nicotínico ha servido como paradigma en los estudios de otros canales iónicos con puerta de ligando, y al mismo tiempo ha conducido a una apreciación mucho más profunda de varias enfermedades neuromusculares (recuadro C).

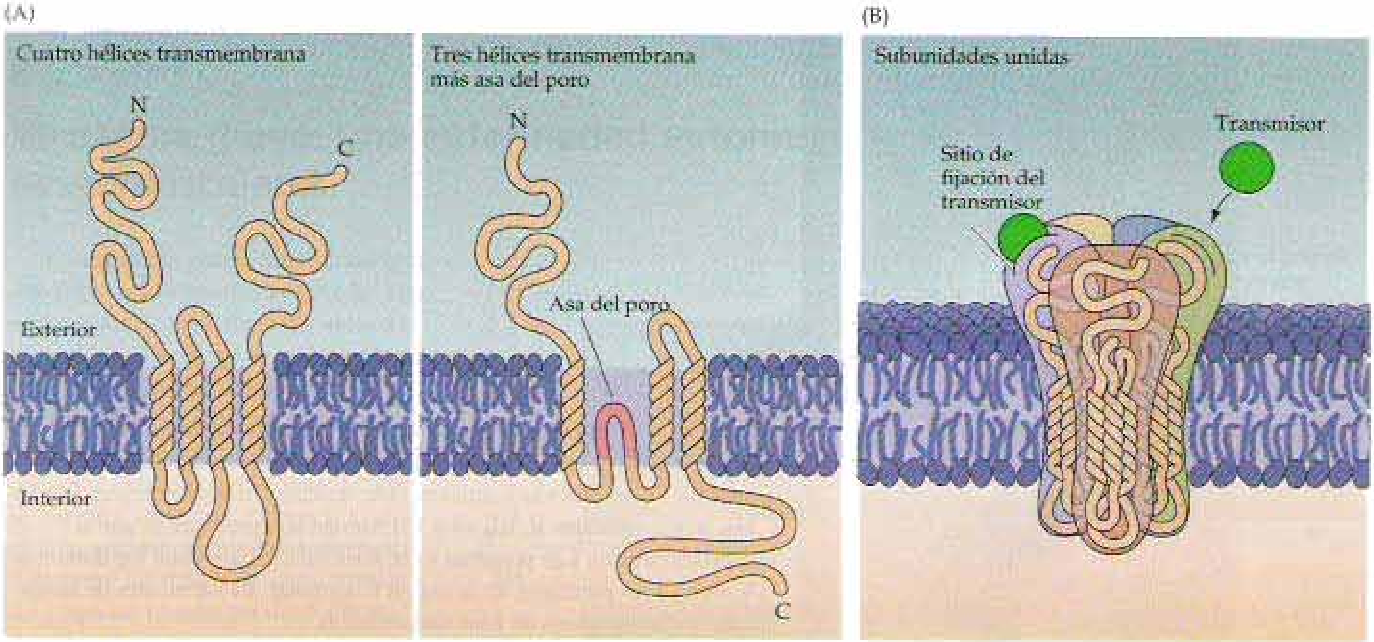
Una segunda clase de receptores colinérgicos es activada por la muscarina, un alcaloide venenoso hallado en algunos hongos (véase recuadro C) y por lo tanto se denominan receptores colinérgicos muscarínicos (mAChR). Estos receptores son metabotrópicos y median la mayor parte de los efectos de la ACh en el encéfalo. Se conocen varios subtipos de mAChR (fig. 6-5). Los receptores colinérgicos muscarínicos tienen una expresión importante en el estriado y otras distintas regiones del encéfalo anterior, donde ejercen una influencia inhibidora sobre los efectos motores mediados por la dopamina. Estos receptores también se hallan en los ganglios del sistema nervioso periférico. Por último, median las respuestas nerviosas colinérgicas periféricas de los órganos efectores autónomos –como corazón, músculo liso y glándulas exocrinas– y son responsables de la inhibición de la frecuencia cardíaca por el nervio vago. Muchos fármacos actúan como agonistas o antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos, pero la mayoría de ellos no discriminan entre los diferentes tipos de receptores muscarínicos y a menudo producen efectos colaterales. No obstante, los bloqueantes de los mAChR útiles desde el punto de vista terapéutico incluyen atropina (utilizada para dilatar la pupila), escopolamina (eficaz para prevenir la enfermedad del movimiento) e ipratropio (útil en el tratamiento del asma).

Glutamato

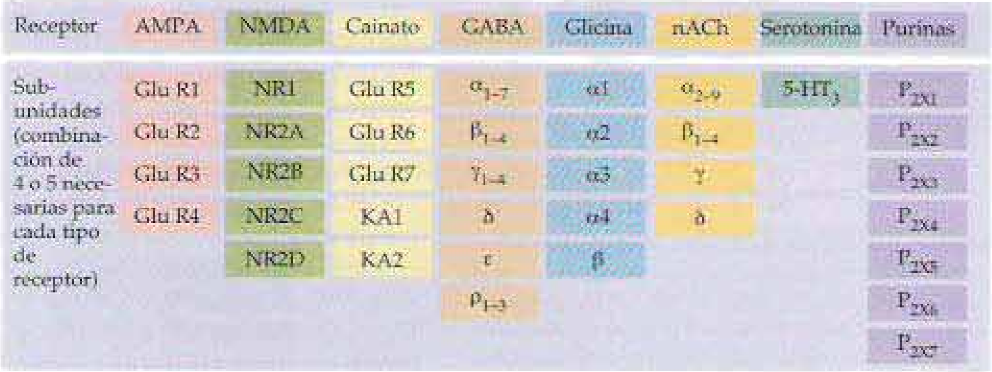
El glutamato es el transmisor más importante para la función normal del encéfalo. Casi todas las neuronas excitadoras del sistema nervioso central son glutamatérgicas y se estima que más del 50% de todas las sinapsis del encéfalo liberan este agente. El glutamato desempeña un papel fundamental en la neurología clínica dado que las concentraciones elevadas de glutamato extracelular, liberadas como resultado de la lesión nerviosa, son tóxicas para las neuronas (recuadro D).

El glutamato es un aminoácido no esencial que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, debe ser sintetizado en las neuronas a partir de precursores locales. El precursor más importante para la síntesis de glutamato es la glutamina, que es liberada por las células gliales. Una vez liberada, la glutamina es captada en las terminaciones presinápticas y metabolizada a glutamato por la enzima mitocondrial glutaminasa (fig. 6-6). El glutamato también puede ser sintetizado por transaminación de 2-oxoglutarato, un intermediario del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Por ende, algo de la glucosa metabolizada por las neuronas también puede ser utilizada para la síntesis de glutamato.

El glutamato sintetizado en el citoplasma presináptico es empaquetado en vesículas sinápticas por transportadores, denominados VGLUT. Se han identificado por lo menos tres genes diferentes para VGLUT. Una vez liberado, el glutamato es eliminado de la hendidura sináptica por los transportadores de aminoácidos excitadores (*excitatory amino acid transporters*, EAAT). Existen cinco tipos diferentes de transportadores de glutamato de alta afinidad, algunos de los cuales están presentes en las células gliales y otros en las terminaciones presinápticas. El glutamato captado por las células gliales es convertido en glutamina por la enzima glutamina sintetizada; la glutamina es transportada


(A)
Cuatro hélices transmembrana
N
C
Exterior
Interior
Tres hélices transmembrana más asa del poro
N
Asa del poro
C
(B)
Subunidades unidas
Transmisor
Sitio de fijación del transmisor

(C)



Receptor	AMPA	NMDA	Cainato	GABA	Glicina	nACh	Serotonina	Purinas
Subunidades (combinación de 4 o 5 necesarias para cada tipo de receptor)	Glu R1	NR1	Glu R5	α_{1-7}	α1	α_{2-9}	5-HT$_3$	P_{2X1}
	Glu R2	NR2A	Glu R6	β_{1-4}	α2	β_{1-4}		P_{2X2}
	Glu R3	NR2B	Glu R7	γ_{1-4}	α3	γ		P_{2X3}
	Glu R4	NR2C	KA1	δ	α4	δ		P_{2X4}
		NR2D	KA2	ε	β			P_{2X5}
				ρ_{1-3}				P_{2X6}
								P_{2X7}

Fig. 6-4. Características generales de la arquitectura de los receptores con puerta de ligando. **A.** Una de las subunidades de un receptor completo. La región N terminal larga forma el sitio de fijación al ligando, mientras que el resto de la proteína expande la membrana 4 veces (izquierda) o tres veces (derecha). **B.** Ensamblado de cinco subunidades en un receptor completo. **C.** Distintas subunidades que se reúnen para formar receptores ionotrópicos funcionales de neurotransmisores.

luego fuera de las células gliales y hacia el interior de las terminaciones nerviosas. De esta forma, las terminaciones sinápticas cooperan con las células gliales para mantener un aporte adecuado del neurotransmisor. Esta secuencia de acontecimientos en conjunto se denominan **ciclo del glutamato-glutamina** (véase fig. 6-6).

Se han identificado varios tipos de receptores de glutamato. Tres de ellos son receptores ionotrópicos llamados, respectivamente, **receptores de NMDA**, **receptores de AMPA** y **receptores de cainato** (fig. 6-4C). Su nombre deriva de los agonistas que los activan: NMDA (*N*-metil-D-aspartato), AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato) y ácido caínico. Todos

(A)

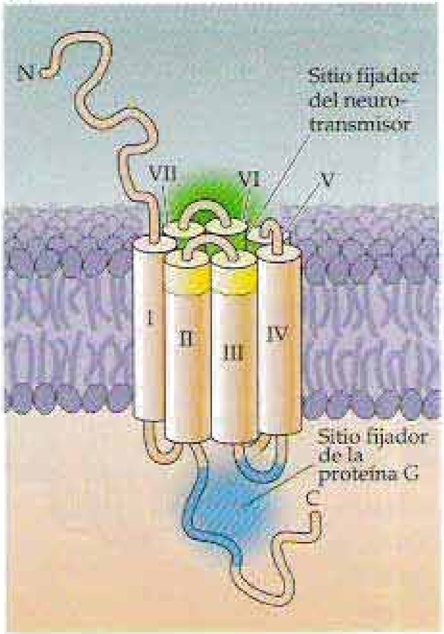

N
Sitio fijador del neurotransmisor
VII
VI
V
I
II
III
IV
Sitio fijador de la proteína G
C

Fig. 6-5. Estructura y función de los receptores metabotrópicos. **A.** Arquitectura transmembrana de los receptores metabotrópicos. Estas proteínas monoméricas contienen siete dominios transmembrana. Porciones de los dominios II, III, VI y VII forman la región que se une al neurotransmisor. Las proteínas G se unen tanto al asa entre los dominios V como a las porciones de la región C-terminal. **B.** Variedades de receptores metabotrópicos de neurotransmisores.

(B)

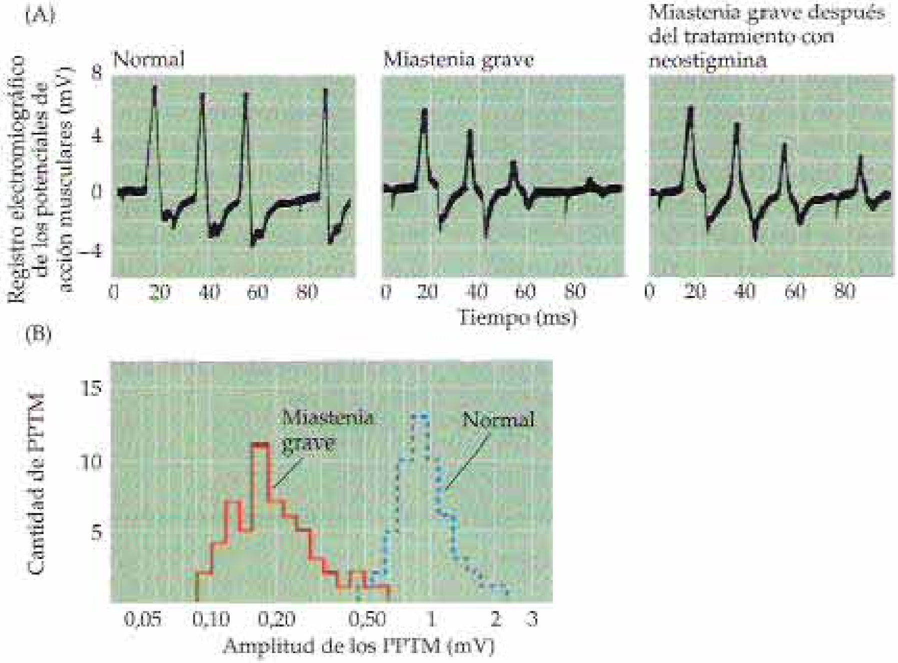
Clase de receptor	Glutamato	GABA$_B$	Dopamina	NA, Adr	Histamina	Serotonina	Purinas	Muscarínicos
Subtipo de receptor	Clase I	GABA$_B$ R1	D1$_A$	α1	H1	5-HT 1	Tipo A	M1
	mGlu R1	GABA$_B$ R2	D1$_B$	α2	H2	5-HT 2	A1	M2
	mGlu R5		D2	β1	H3	5-HT 3	A2a	M3
	Clase II		D3	β2		5-HT 4	A2b	M4
	mGlu R2		D4	β3		5-HT 5	A3	M5
	mGlu R3					5-HT 6	Tipo P	
	Clase III					5-HT 7	P2x	
	mGlu R4						P2y	
	mGlu R6						P2z	
	mGlu R7						P2t	
	mGlu R8						P2u	

los receptores de glutamato ionotrópicos son canales catiónicos no selectivos similares a nAChR, que permiten el pasaje de Na$^+$ y de K$^+$, y en algunos casos pequeñas cantidades de Ca^{2+}. Por ende, la activación de los receptores de AMPA, cainato y NMDA siempre produce respuestas postsinápticas excitadoras. Al igual que otros receptores ionotrópicos, los receptores de AMPA/cainato y NMDA también se forman a partir de la asociación de varias subunidades proteicas que pueden combinarse de muchas formas para producir gran cantidad de isoformas de receptores (véase fig. 6-4C).

Los receptores de NMDA tienen propiedades especialmente interesantes (fig. 6-7A). Tal vez el hecho más importante sea que los canales iónicos de los receptores de NMDA permiten la entrada de Ca^{2+} además de los cationes monovalentes Na$^+$ y K$^+$. En consecuencia, los PPSE producidos por los receptores de NMDA pueden aumentar la concentración de Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica; el cambio en la concentración de Ca^{2+} puede actuar entonces como segundo mensajero para activar las cascadas de señalización intracelular (véase cap. 7). Otra propiedad clave es que fijan el Mg^{2+} extracelu-

Recuadro C

Miastenia grave: una enfermedad autoimmune de las sinapsis neuromusculares



A. La miastenia grave reduce la eficiencia de la transmisión neuromuscular. Los electromiogramas muestran respuestas musculares obtenidas por la estimulación de los nervios motores. En los individuos normales, cada estímulo de una sucesión provoca la misma respuesta contráctil. Por el contrario, la transmisión se fatiga rápidamente en los pacientes miasténicos, pero puede ser restablecida parcialmente administrando el inhibidor de la colinesterasa neostigmina. **B.** Distribución de las amplitudes de los PPTM en las fibras musculares de pacientes miasténicos (línea sólida) y en controles (línea a trazos). El tamaño más pequeño de los PPTM en los miasténicos se debe a una cantidad disminuida de receptores postsinápticos. (A, tomado de Harvey y col., 1941; B, tomado de Elmqvist y col., 1964.)

La miastenia grave, enfermedad que interfiere en la transmisión entre las neuronas motoras y las fibras del músculo esquelético, afecta aproximadamente a 1 de cada 200.000 personas. Descrita originariamente por Thomas Willis en 1685, el sello de esta enfermedad es la debilidad muscular, sobre todo durante la actividad sostenida. Si bien la evolución es variable, la miastenia afecta comúnmente los músculos que controlan los párpados (dando por resultado caída del párpado o ptosis) y los movimientos oculares (dando por resultado visión doble o diplopía). Otros puntos diana frecuentes de la enfermedad son los músculos que controlan la expresión facial, la masticación, la deglución y la palabra.

Un indicio importante de la causa de la miastenia grave provino de la observación clínica de que la debilidad muscular mejora luego del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, la enzima que normalmente degrada la acetilcolina en la unión neuromuscular. Algunos estudios del músculo obtenidos por biopsia de pacientes miasténicos mostraron que tanto los potenciales de placa terminal (PPT) como los potenciales de placa terminal en miniatura (PPTM) son mucho más pequeños que lo normal (véase fig.; también véase cap. 5). Ya que tanto la frecuencia de los PPTM como el contenido cuántico de los PPT son normales, al parecer la miastenia grave comprende un trastorno de las células musculares postsinápticas. En efecto, la microscopia electrónica muestra que la estructura de las uniones neuromusculares está alterada; los cambios incluyen ensanchamiento de la hendidura sináptica y reducción aparente en la cantidad de receptores colinérgicos en la membrana postsináptica.

Una observación fortuita condujo al descubrimiento de la causa subyacente de estos cambios a comienzos de la década de 1970. Jim Patrick y Jon Lindstrom, que trabajaban entonces en el Salk Institute, intentaban obtener anticuerpos contra los receptores colinérgicos nicotínicos inmunizando conejos con los receptores. Inesperadamente, los conejos inmunizados desarrollaron debilidad muscular que mejoró después del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa. La investigación ulterior mostró que la sangre de los pacientes miasténicos contiene anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina y que estos anticuerpos están presentes en las sinapsis neuromusculares. La eliminación de los anticuerpos mediante plasmaféresis mejora la debilidad. Finalmente, la inyección de suero de pacientes miasténicos en ratones produce efectos miasténicos (porque el suero transporta anticuerpos circulantes).

Estos hallazgos indican que la miastenia grave es una enfermedad autoinmune dirigida contra los receptores colinérgicos nicotínicos. La respuesta inmune reduce la cantidad de receptores funcionales en la unión neuromuscular

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Miastenia grave: una enfermedad autoimmune de las sinapsis neuromusculares

finalmente puede destruirlos, disminuyendo la eficiencia de la transmisión sináptica; la debilidad muscular se desarrolla porque las neuronas motoras son menos capaces de excitar a las células musculares postsinápticas. Esta secuencia causal también explica por qué los inhibidores de la colinesterasa alivian los signos y síntomas de miastenia: los inhibidores aumentan la concentración de acetilcolina en la hendidura sináptica, lo que permite una activación más eficaz de los receptores postinápticos que aún no han sido destruidos por el sistema inmune.

A pesar de todos estos hallazgos, todavía no está claro qué es lo que lleva al sistema inmune a producir una respuesta autoinmune contra los receptores de acetilcolina. La extirpación quirúrgica del timo es beneficiosa en los pacientes jóvenes con hiperplasia tímica, aunque no se sabe con precisión de qué modo el timo contribuye a la miastenia grave. Muchos pacientes son tratados con una combinación de inmunosupresión e inhibidores de la colinesterasa.

Bibliografía

Elmqvist, D., W. W. Hofmann, J. Kugelberg y D. M. J. Quastel (1964) An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. J. Physiol. (Lond.) 174: 417-434.

Patrick, J. y J. Lindstrom (1973) Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 180: 871-872.

Vincent, A. (2002) Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nature Rev. Immunol. 2:797-804.

lar. Con potenciales de membrana de hiperpolarización, este ión bloquea el poro del canal del receptor de NMDA. Sin embargo, la despolarización empuja el Mg^{2+} fuera del poro, permitiendo el flujo de otros cationes. Esta propiedad implica que el flujo de corriente a través del receptor depende del voltaje (línea rayada en fig. 6-7B) y significa que los receptores de NMDA permiten la entrada de cationes (principalmente Ca^{2+}) sólo durante la despolarización

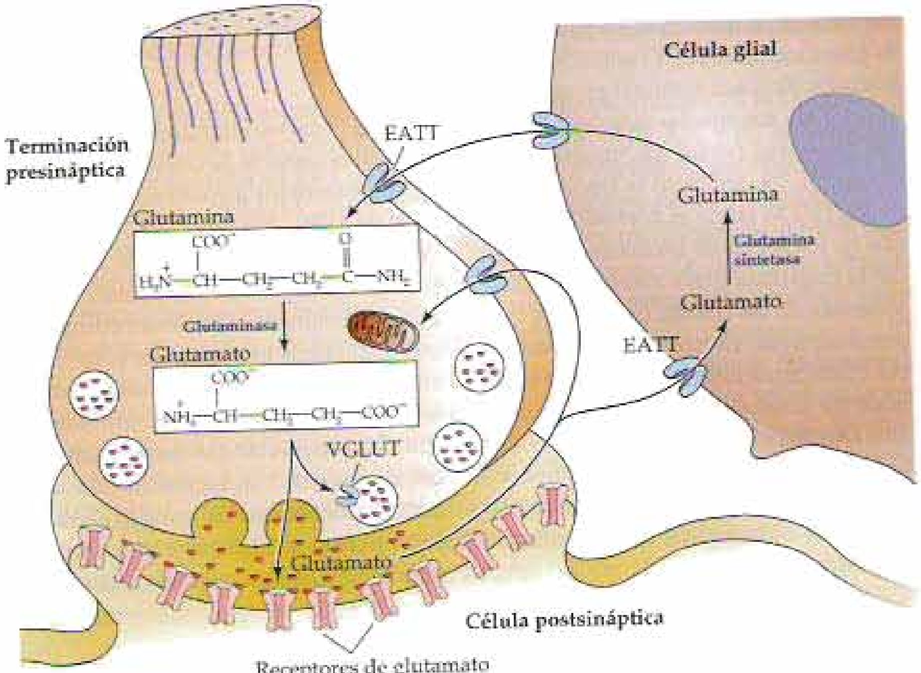


Fig. 6-6. Síntesis y reciclado del glutamato entre neuronas y glía. La acción del glutamato liberado en la hendidura sináptica concluye cuando es captado por las neuronas y las células gliales circundantes mediante transportadores específicos. Dentro de la terminación nerviosa, la glutamina liberada por las células gliales y captada por las neuronas es convertida nuevamente en glutamato. El glutamato es transportado dentro de las células a través de transportadores de aminoácidos excitadores (EATT) y cargado en vesículas sinápticas mediante transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT).

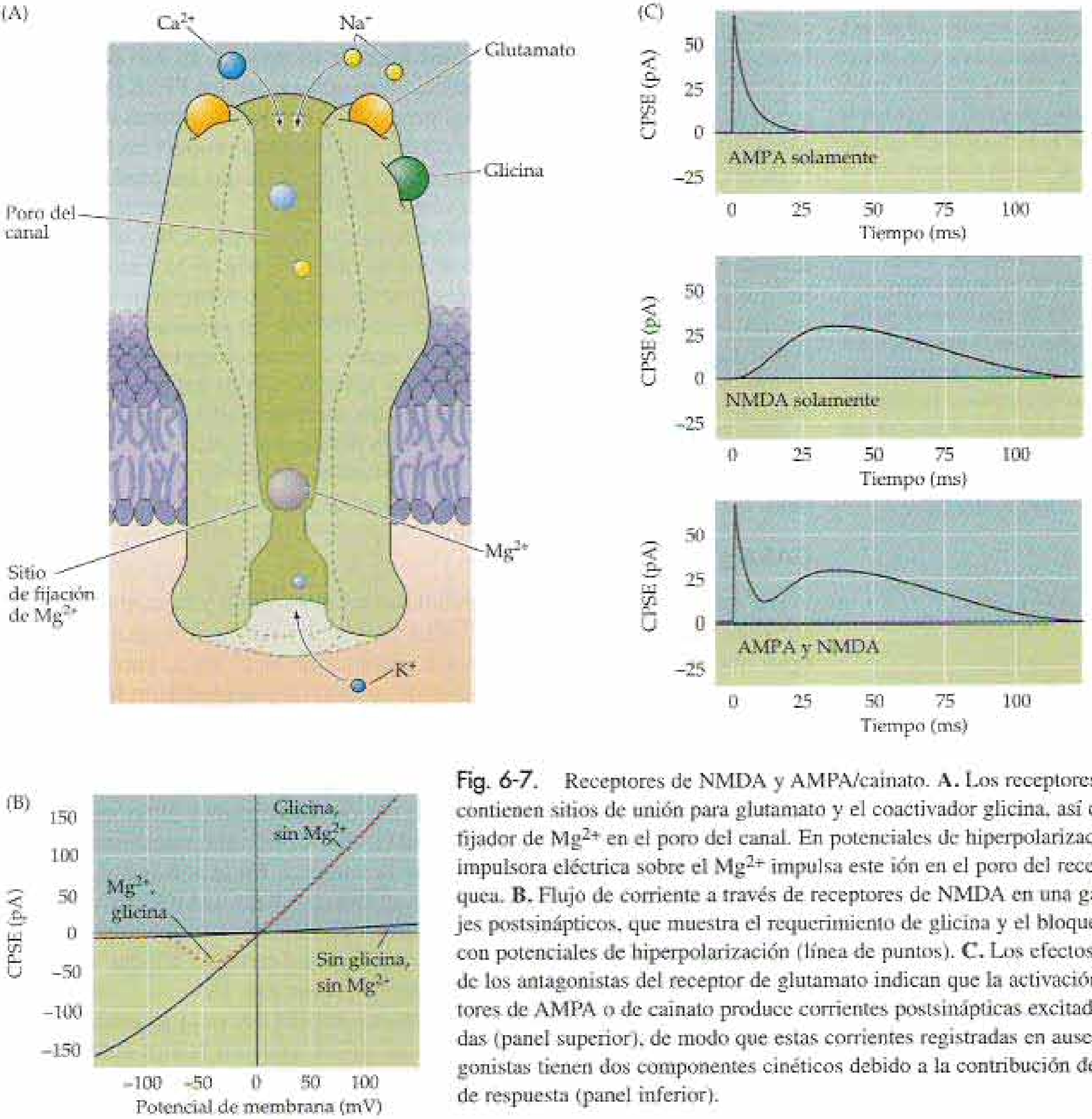

(A)
Ca^{2+}
Na^{+}
Glutamato
Glicina
Poro del canal
Sitio de fijación de Mg^{2+}
Mg^{2+}
K^{+}
(C)
CPSE (pA)
50
25
0
–25
AMPA solamente
0
25
50
75
100
Tiempo (ms)
NMDA solamente
AMPA y NMDA
(B)
150
100
50
0
–50
–100
–150
CPSE (pA)
Glicina, sin Mg^{2+}
Mg^{2+}, glicina
Sin glicina, sin Mg^{2+}
–100
–50
0
50
100
Potencial de membrana (mV)

Fig. 6-7. Receptores de NMDA y AMPA/cainato. **A.** Los receptores de NMDA contienen sitios de unión para glutamato y el coactivador glicina, así como un sitio fijador de Mg^{2+} en el poro del canal. En potenciales de hiperpolarización, la fuerza impulsora eléctrica sobre el Mg^{2+} impulsa este ión en el poro del receptor y lo bloquea. **B.** Flujo de corriente a través de receptores de NMDA en una gama de voltajes postsinápticos, que muestra el requerimiento de glicina y el bloqueo de Mg^{2+} con potenciales de hiperpolarización (línea de puntos). **C.** Los efectos diferenciales de los antagonistas del receptor de glutamato indican que la activación de los receptores de AMPA o de cainato produce corrientes postsinápticas excitadoras muy rápidas (panel superior), de modo que estas corrientes registradas en ausencia de antagonistas tienen dos componentes cinéticos debido a la contribución de ambos tipos de respuesta (panel inferior).

de la célula postsináptica, debido ya sea a la activación de un gran número de estímulos excitatorios o a la descarga repetitiva de los potenciales de acción en la célula postsináptica. Es de aceptación generalizada la idea de que estas propiedades constituyen la base para algunas formas de almacenamiento de la información en las sinapsis, como la memoria, según se describe en el capítulo 24. Otra propiedad poco común de los receptores de NMDA es que la apertura del canal de este receptor requiere la presencia de un coagonista, el aminoácido glicina (fig. 6-7A, B). Existen por lo menos cinco formas de subunidades del receptor de NMDA (NMDA-R1 y NMDA-R2A a NMDA-R2D); las diferentes sinapsis tienen distintas combinaciones de estas subunidades, y producen distintas respuestas postsinápticas mediadas por el receptor de NMDA.

Aunque algunas sinapsis glutamatérgicas tienen sólo receptores de AMPA o de NMDA, la mayoría posee ambos tipos de receptores. Se utiliza a menudo un antagonista de los receptores de NMDA, APV (2-amino-5-fosfono-valerato), para diferenciar entre los dos tipos de receptores. El uso de este fármaco también ha puesto en evidencia diferencias entre los PPSE producidos por los receptores de NMDA y los producidos por los receptores de AMPA/cainato, como el hecho de que las corrientes sinápticas producidas por los receptores de NMDA son mucho más lentas y duraderas que las producidas por los receptores de AMPA/cainato (véase fig. 6-7C).

Además de estos receptores glutamatérgicos ionotrópicos, hay tres tipos de receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR) (fig. 6-5). Estos receptores que modulan los canales iónicos postsinápticos de forma indirecta, difieren en su acoplamiento a las vías de transducción de señales intracelulares (véase cap. 7) y en su sensibilidad a los agentes farmacológicos. La activación de muchos de estos receptores conduce a la inhibición de los canales de Ca^{2+} y de Na^{+} postsinápticos. A diferencia de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos excitadores, los mGluR producen respuestas postsinápticas más lentas que pueden aumentar o disminuir la excitabilidad de las células postsinápticas. En consecuencia, los roles fisiológicos de los mGluR son muy variados.

GABA y glicina

La mayoría de las sinapsis inhibidoras en el encéfalo y la médula espinal emplean ácido γ-aminobutírico (GABA) o glicina como neurotransmisores. Al igual que el glutamato, el GABA fue identificado en el tejido encefálico durante la década de 1950. Los detalles de su síntesis y degradación fueron descubiertos poco después gracias a la investigación de Enrst Florey y Eugene Roberts. En la misma década, David Curtis y Jeffrey Watkins mostraron por primera vez que el GABA puede inhibir la capacidad de las neuronas de los mamíferos para disparar potenciales de acción. Los estudios ulteriores de Edward Kravitz y col. establecieron que el GABA sirve como transmisor inhibidor en las sinapsis neuromusculares de la langosta. En la actualidad, se sabe que hasta un tercio de las sinapsis del encéfalo utilizan GABA como neurotransmisor inhibidor. El GABA se halla más comúnmente en interneuronas de circuitos locales, aunque las células de Purkinje del cerebelo brindan un ejemplo de neurona de proyección GABAérgica (véase cap. 18).

El precursor predominante en la síntesis del GABA es la glucosa, la cual es metabolizada a glutamato por enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (el piruvato y la glutamina también pueden actuar como precursores). La enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la cual se encuentra casi exclusivamente en las neuronas GABAérgicas, cataliza la conversión de glutamato a GABA (fig. 6-8A). La enzima requiere un cofactor, fosfato de piridoxal, para su actividad. Como el fosfato de piridoxal deriva de la vitamina B_6, una deficiencia de esta vitamina en la dieta puede conducir a una reducción en la síntesis del GABA. La importancia de este hecho quedó aclarada luego de relacionar una trágica serie de muertes de lactantes con la omisión de vitamina B_6 en las fórmulas para su alimentación. La falta de vitamina B_6 provocó una reducción importante en el contenido de GABA del encéfalo, y la pérdida ulterior de inhibición sináptica produjo convulsiones que en algunos casos causaron la muerte. Una vez sintetizado el GABA, es transportado hacia las vesículas sinápticas a través del transportador vesicular de aminoácidos inhibidores (*vesicular inhibitory amino acid transporter*, VIATT).

El mecanismo de la eliminación del GABA es similar al del glutamato: tanto las neuronas como la glía contienen transportadores de alta afinidad para

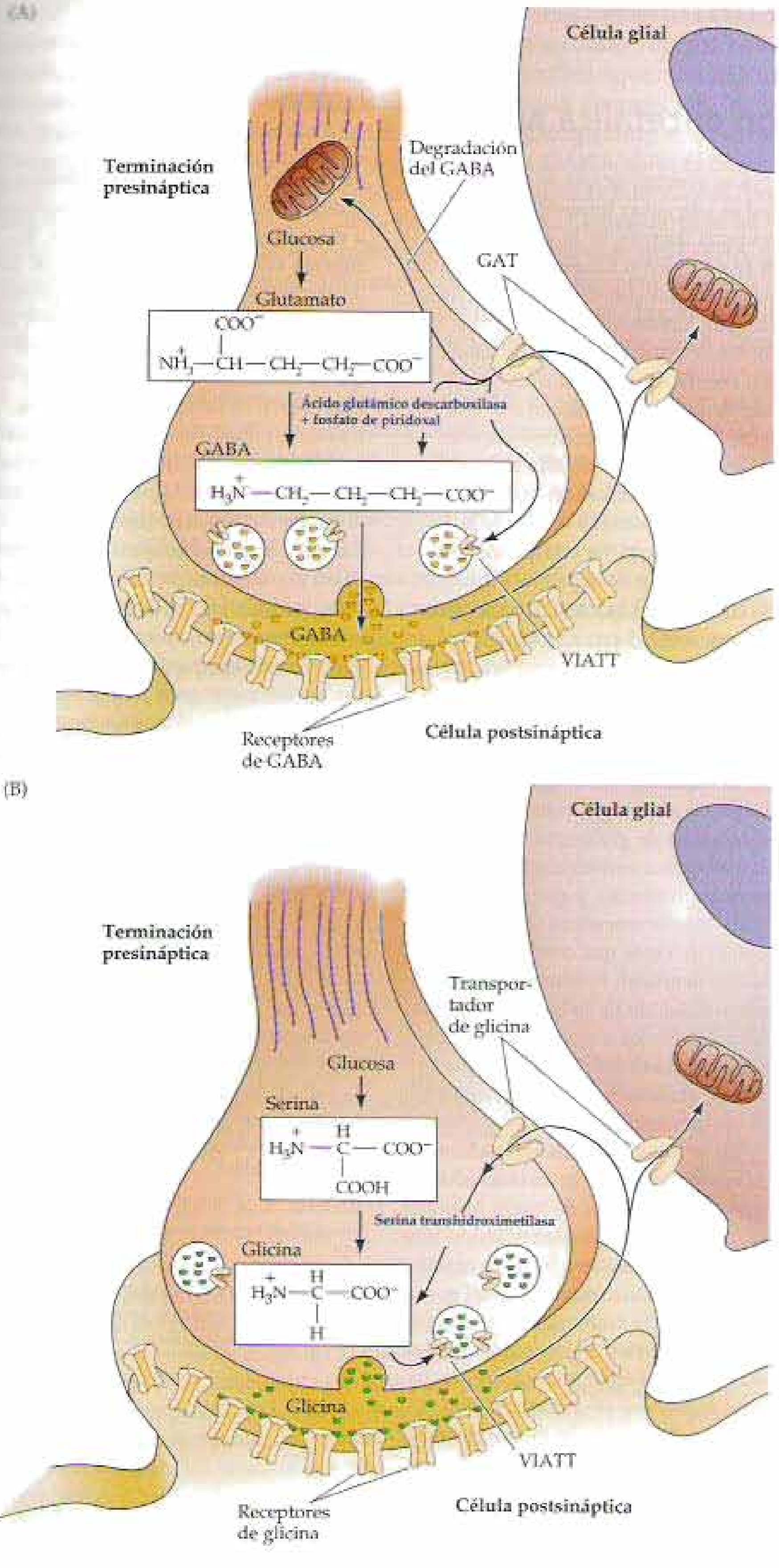

(A)
Célula glial
Terminación presináptica
Degradación del GABA
Glucosa
Glutamato
COO⁻
NH₃⁺—CH—CH₂—CH₂—COO⁻
Ácido glutámico descarboxilasa + fosfato de piridoxal
GABA
H₃N⁺—CH₂—CH₂—CH₂—COO⁻
GAT
GABA
VIATT
Receptores de GABA
Célula postsináptica
(B)
Célula glial
Terminación presináptica
Transportador de glicina
Glucosa
Serina
H₃N⁺—C(H)(COOH)—COO⁻
Serina transhidroximetilasa
Glicina
H₃N⁺—C(H)(H)—COO⁻
Glicina
VIATT
Receptores de glicina
Célula postsináptica

Fig. 6-8. Síntesis, liberación y recaptación de los neurotransmisores inhibidores GABA y glicina. **A.** El GABA es sintetizado a partir de glutamato por la enzima ácido glutámico descarboxilasa, la cual requiere fosfato de piridoxal. **B.** La glicina puede ser sintetizada por algunas vías metabólicas; en el encéfalo, el principal precursor es la serina. Los transportadores de alta afinidad terminan las acciones de estos transmisores y retornan GABA o glicina a las terminaciones sinápticas para reutilizarlos; ambos transmisores son cargados en las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de aminoácidos inhibidores (VIATT).

Recuadro D

Excitotoxicidad en la lesión encefálica aguda

La excitotoxicidad se refiere a la capacidad del glutamato y de compuestos afines para destruir neuronas a través de la transmisión sináptica prolongada. Normalmente, la concentración de glutamato liberado en la hendidura sináptica se eleva hasta niveles altos (aproximadamente 1 m*M*), pero se mantiene en esta concentración sólo durante algunos milisegundos. Si se acumulan concentraciones anormalmente elevadas en la hendidura, la activación excesiva de los receptores neuronales del glutamato puede, literalmente, excitar a las neuronas hasta la muerte.

El fenómeno de la excitotoxicidad fue descubierto en 1957, cuando D. R. Lucas y J. P. Newhouse observaron de manera accidental que si se alimenta a ratones lactantes con glutamato de sodio, se destruyen las neuronas de la retina. Alrededor de una década después, J. W. Olney en la Washington University amplió este descubrimiento al demostrar que en el encéfalo se desarrollaban regiones de pérdida neuronal inducida por glutamato. El daño está limitado evidentemente a las células postsinápticas –las dendritas de las neuronas diana estaban groseramente tumefactas–, mientras que las terminaciones presinápticas estaban conservadas. Olney también examinó la potencia relativa de los análogos del glutamato y observó que sus acciones neurotóxicas corrían paralelas a su capacidad para activar los receptores postsinápticos del glutamato. Además, los antagonistas de los receptores del glutamato eran eficaces para bloquear los efectos neurotóxicos del glutamato. A la luz de esta evidencia, Olney postuló que el glutamato destruye las neuronas por un mecanismo similar a la transmisión en las sinapsis glutamatérgicas excitadoras, y acuñó el término *excitotóxico* para referirse a este efecto.

Las pruebas de que la excitotoxicidad es una causa importante de daño neuronal después de la lesión encefálica se obtuvieron fundamentalmente del estudio de las consecuencias del flujo sanguíneo reducido. La causa más frecuente de reducción del flujo sanguíneo encefálico (isquemia) es la oclusión de un vaso sanguíneo cerebral (es decir, un accidente cerebrovascular; véase apéndice 3). La idea de que la actividad sináptica excesiva contribuye a la lesión isquémica surgió de la observación de que las concentraciones de glutamato y de aspartato en el espacio extracelular que rodea a las neuronas aumentan durante la isquemia. Además, la microinyección de antagonistas de los receptores de glutamato en animales de experimentación protege a las neuronas del daño inducido por la isquemia. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la acumulación extracelular de glutamato durante la isquemia activa excesivamente los receptores de glutamato, y que de alguna forma esto desencadena una cadena de acontecimientos que conduce a la muerte neuronal. Presumiblemente, el aporte reducido de oxígeno y glucosa eleva los niveles extracelulares de glutamato al hacer más lenta la eliminación de glutamato dependiente de energía en las sinapsis.

En la actualidad, los mecanismos excitotóxicos han sido involucrados en otras formas agudas de lesión neuronal, que incluyen hipoglucemia, lesión traumática y convulsiones intensas repetidas (denominadas estado de mal epiléptico). Por lo tanto, el conocimiento de la excitotoxicidad tiene importantes consecuencias en el tratamiento de distintos trastornos neurológicos. Por ejemplo, el bloqueo de los receptores de glutamato podría en principio proteger a las neuronas del daño debido a un accidente cerebrovascular, traumatismo u otras causas. Lamentablemente, los ensayos clínicos de antagonistas de los receptores de glutamato no han permitido mejorar mucho el resultado del accidente cerebrovascular. Es probable que la ineficacia de este tratamiento muy lógico se deba a varios factores, uno de los cuales es que se desarrolla una lesión excitotóxica sustancial muy poco después de la isquemia, antes de la iniciación típica de tratamiento. También es probable que la excitotoxicidad sea sólo uno de varios mecanismos por los cuales la isquemia daña a las neuronas; otra causa podría ser el daño secundario a inflamación. Con todo, las intervenciones farmacológicas dirigidas contra todos estos mecanismos se muestran muy promisorias para minimizar la lesión encefálica después de un accidente cerebrovascular y otras causas.

Bibliografía

Lucas, D. R. y J. P. Newhouse (1957) The toxic effects of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. Arch. Opthalmol. 58: 193-201.

Olney, J. W. (1969) Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. Science 164: 719-721.

Olney, J. W. (1971) Glutamate-inducede neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus: An electron microscopic study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 30:75-90.

Rothman, S. M. (1983) Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. Science 220: 536-537.

Syntichaki, P. y N. Tavernarakis (2003) The biochemistry of neuronal necrosis: Rogue biology? Nature Neurosci. Rev. 4: 672-684.

el GABA, denominados GAT (se han identificado varias formas de GAT). La mayor parte del GABA es convertida finalmente en succinato, el cual es metabolizado además en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos que media la síntesis del ATP celular. Las enzimas necesarias para esta degradación, la GABA transaminasa y la succínico semialdehído deshidrogenasa, son enzimas mitocondriales. La inhibición de la degradación del GABA eleva el contenido tisular de GABA y aumenta la actividad de las neuronas inhibidoras. También existen otras vías para la degradación del GABA. La más notable de éstas conduce a la producción de γ-hidroxibutirato, un derivado del GABA que ha sido utilizado como droga "date rape" (drogas que facilitan el asalto sexual en las citas). La administración oral de γ-hidroxibutirato puede producir euforia, déficit de memoria e inconsciencia. Presumiblemente estos efectos surgen por acción sobre las sinapsis GABAérgicas en el SNC.

Las sinapsis inhibidoras que emplean GABA como transmisor pueden mostrar tres tipos de receptores postsinápticos, llamados $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$. Los receptores $GABA_A$ y $GABA_C$ son receptores ionotrópicos, mientras que los receptores $GABA_B$ son metabotrópicos. Los receptores de GABA ionotrópicos suelen ser inhibidores porque sus canales asociados son permeables al Cl^- (fig. 6-9A); el flujo de iones cloro con carga negativa inhibe a las células postsinápticas dado que el potencial de reversión para el Cl^- es más negativo que el umbral para la descarga neuronal (véase fig. 5-19B). Al igual que otros receptores ionotrópicos, los receptores del GABA son pentámeros reunidos a partir de una combinación de cinco tipos de subunidades (α, β, γ, δ y ρ; véase fig. 6-4C). Como resultado de la diversidad de subunidades, así como su esteiquiometría variable, la función de los receptores $GABA_A$ difiere ampliamente entre los tipos neuronales. Los fármacos que actúan co-

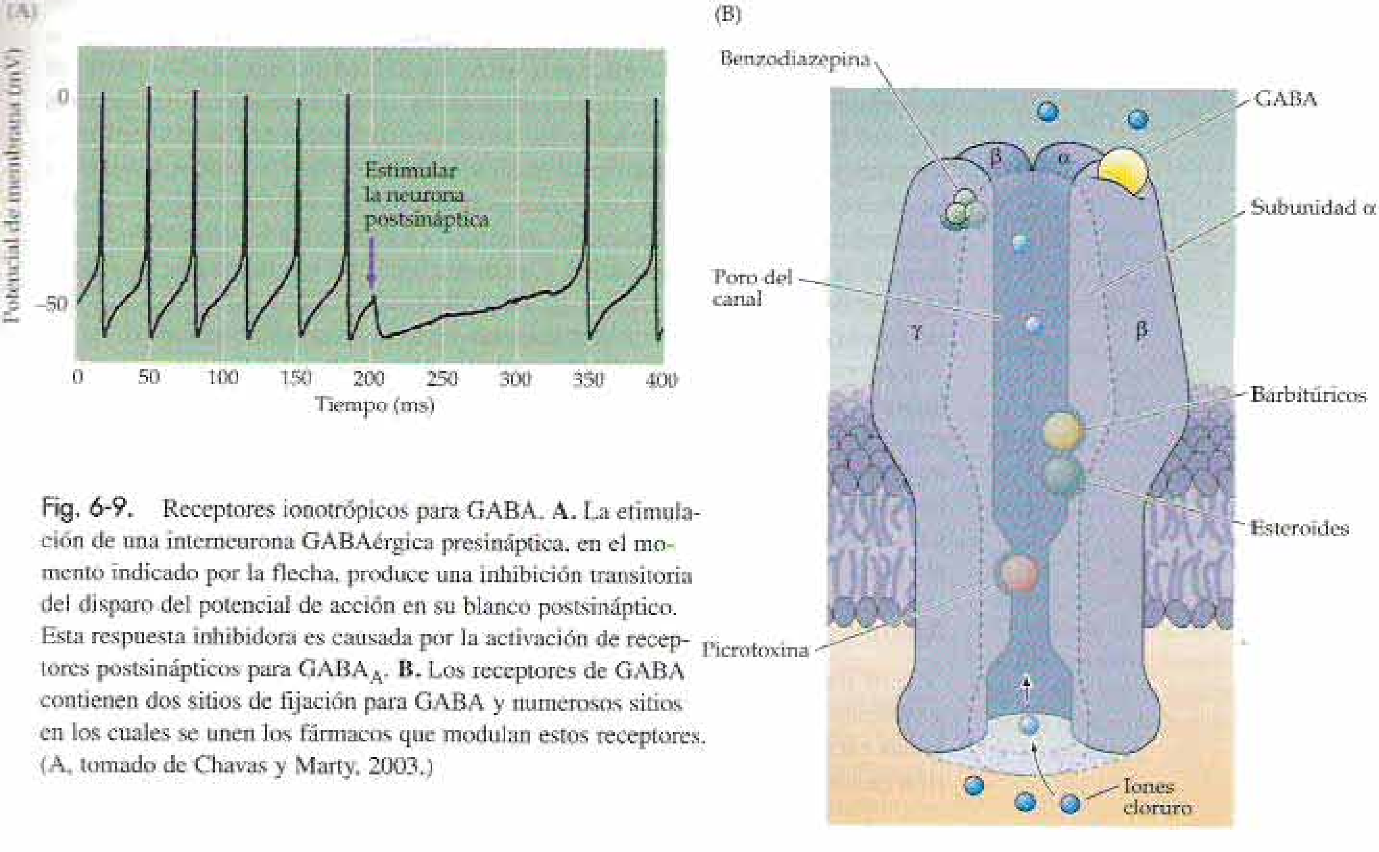


Fig. 6-9. Receptores ionotrópicos para GABA. **A.** La etimulación de una interneurona GABAérgica presináptica, en el momento indicado por la flecha, produce una inhibición transitoria del disparo del potencial de acción en su blanco postsináptico. Esta respuesta inhibidora es causada por la activación de receptores postsinápticos para $GABA_A$. **B.** Los receptores de GABA contienen dos sitios de fijación para GABA y numerosos sitios en los cuales se unen los fármacos que modulan estos receptores. (A, tomado de Chavas y Marty, 2003.)

mo agonistas o moduladores de los receptores del GABA postsinápticos, como las benzodiazepinas y los barbitúricos, se utilizan clínicamente para el tratamiento de la epilepsia y son sedantes y anestésicos eficaces. Todos los sitios de fijación para GABA, barbitúricos, corticosteroides y picrotoxina se encuentran en el interior del dominio del poro del canal (fig. 6-9B). Otro sitio, llamado el sitio de fijación de las benzodiazepinas, se ubica en el exterior del poro y modula la actividad del canal. Las benzodiazepinas, como diazepam (Valium®) y clordiazepóxido (Librium®), son agentes tranquilizantes (ansiolíticos) que aumentan la transmisión GABAérgica al unirse a las subunidades α y β de los receptores GABA_A. Los barbitúricos, como el fenobarbital y el pentobarbital, son hipnóticos que se unen a las subunidades α y β de algunos receptores del GABA y se utilizan desde el punto de vista terapéutico para la anestesia y para controlar la epilepsia. Otra sustancia que puede alterar la actividad de los circuitos inhibidores mediados por GABA es el alcohol; al menos algunos aspectos del comportamiento del bebedor son causados por las alteraciones mediadas por el alcohol sobre los receptores ionotrópicos del GABA.

Los receptores metabotrópicos del GABA (GABA_B) también se encuentran ampliamente distribuidos en el encéfalo. Al igual que los receptores ionotrópicos GABA_A, los receptores GABA_B son inhibidores. Sin embargo, en lugar de activar canales selectivos para Cl^-, la inhibición mediada por GABA_B se debe a la activación de los canales del K^+. Un segundo mecanismo para la inhibición mediada por GABA_B es el bloqueo de los canales del Ca^{2+}, que tiende a hiperpolarizar a las células postsinápticas. A diferencia de la mayoría de los receptores metabotrópicos, los receptores de GABA_B parecen reunirse en heterodímeros de subunidades GABA_B R1 y R2.

La distribución del aminoácido neutro glicina en el sistema nervioso central es más localizada que la del GABA. Aproximadamente el 50% de las sinapsis inhibidoras en la médula espinal utilizan glicina; la mayor parte de las otras sinapsis inhibidoras utilizan GABA. La glicina es sintetizada a partir de la serina por la isoforma mitocondrial de la serina hidroximetiltransferasa (fig. 6-8B), y transportada hacia las vesículas sinápticas por medio del mismo transportador vesicular de aminoácidos inhibidores que carga GABA en las vesículas. Una vez que las células presinápticas la liberan, la glicina es rápidamente eliminada de la hendidura sináptica por los transportadores de glicina de la membrana plasmática. Las mutaciones en los genes que codifican algunas de estas enzimas originan hiperglicinemia, enfermedad neonatal devastadora caracterizada por letargia, convulsiones y retardo mental.

Los receptores para la glicina también son canales del Cl^- con puerta de ligando y su estructura general imita a la de los receptores GABA_A. Los receptores de glicina son pentámeros que consisten en mezclas de los 4 productos genéticos que codifican las subunidades α fijadoras de glicina, junto con la subunidad β accesoria. La estricnina aparece sobre los receptores de glicina, un bloqueo potente, lo cual puede explicar las propiedades tóxicas de ese alcaloide vegetal (véase recuadro B).

Aminas biógenas

Los transmisores aminas biógenas regulan muchas funciones encefálicas y también son activos en el sistema nervioso periférico. Como las aminas biógenas están implicadas en una gama tan amplia de comportamientos (que varían desde funciones homeostáticas centrales hasta fenómenos cognitivos como la atención), no es sorprendente que los defectos en la función de las aminas biógenas estén implicados en la mayoría de los trastornos psiquiátricos. La farmacología de las sinapsis aminérgicas tiene una importancia crítica para la psicoterapia, y los fármacos que afectan la síntesis, la unión a los receptores o el catabolismo de estos neurotransmisores son algunos de los agentes más importantes en el arsenal con que cuenta la farmacología moderna (recuadro E). Muchas drogas de abuso también actúan sobre las vías de las aminas biógenas.

Existen cinco aminas biógenas neurotransmisoras bien definidas: las tres catecolaminas: **dopamina**, **noradrenalina (norepinefrina)** y **adrenalina (epinefrina)**; **histamina** y **serotonina** (véase fig. 6-1). Todas las catecolaminas (llamadas así porque comparten la porción catecol) derivan de un precursor común, el aminoácido tirosina (fig. 6-10). El primer paso en la síntesis de catecolaminas es catalizado por la tirosina hidroxilasa en una reacción que requiere oxígeno como cosustrato y tetrahidrobiopterina como cofactor para sintetizar dihidroxifenilalanina (DOPA). La histamina y la serotonina son sintetizadas a través de otras vías, como se describe más adelante.

- La *dopamina* está presente en todas las regiones encefálicas (fig. 6-11A), aunque la principal área del encéfalo que contiene dopamina es el cuerpo estriado, que recibe las principales aferencias de la sustancia nigra y desempeña un papel esencial en la coordinación de los movimientos corporales. En la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra degeneran, lo que conduce a una disfunción motora característica (véase recuadro B en cap.17). También se cree que la dopamina está involucrada en la motivación, la recompensa y el refuerzo, y muchas drogas de abuso funcionan afectando las sinapsis dopaminérgicas en el SNC (véase recuadro A). Además de estos roles en el SNC, la dopamina también desempeña funciones poco conocidas en algunos ganglios simpáticos.

La dopamina es producida por la acción de la DOPA descarboxilasa sobre la DOPA (véase fig. 6-10). Luego de su síntesis en el citoplasma de las terminaciones presinápticas, la dopamina es cargada en las vesículas sinápticas por medio de un transportador vesicular de monoaminas (*vesicular monoamine transporter*, VMAT). La acción de la dopamina en la hendidura sináptica concluye con la recaptación de dopamina en las terminaciones nerviosas o las células gliales circundantes por un transportador de dopamina Na^+-dependiente, denominado DAT. Al parecer, la cocaína produce sus efectos psicotrópicos uniéndose al DAT e inhibiéndolo, lo que arroja un aumento neto en la liberación de dopamina desde áreas encefálicas específicas. La anfetamina, otra droga adictiva, también inhibe el DAT y el transportador para noradrenalina (véase más adelante). Las dos enzimas principales involucradas en el catabolismo de la dopamina son la monoaminooxidasa (MAO) y la catecol *O*-metil-transferasa (COMT). Tanto las neuronas como la glía contienen MAO mitocondrial y COMT citoplasmática. Los inhibidores de estas enzimas, como fenelzina y tranilcipromina, son utilizados en la práctica clínica como antidepresivos (véase recuadro E).

Una vez liberada, la dopamina actúa exclusivamente activando los receptores acoplados a la proteína G. Éstos son principalmente receptores específicos de dopamina, aunque los receptores β-adrenérgicos también sirven como blancos importantes de noradrenalina y adrenalina (véase más adelante). La mayoría de los subtipos de receptores dopaminérgicos (véase fig. 6-5B) actúan activando o inhibiendo a la adenililciclasa (véase cap. 7). En general, la activación de estos receptores contribuye a comportamientos complejos;

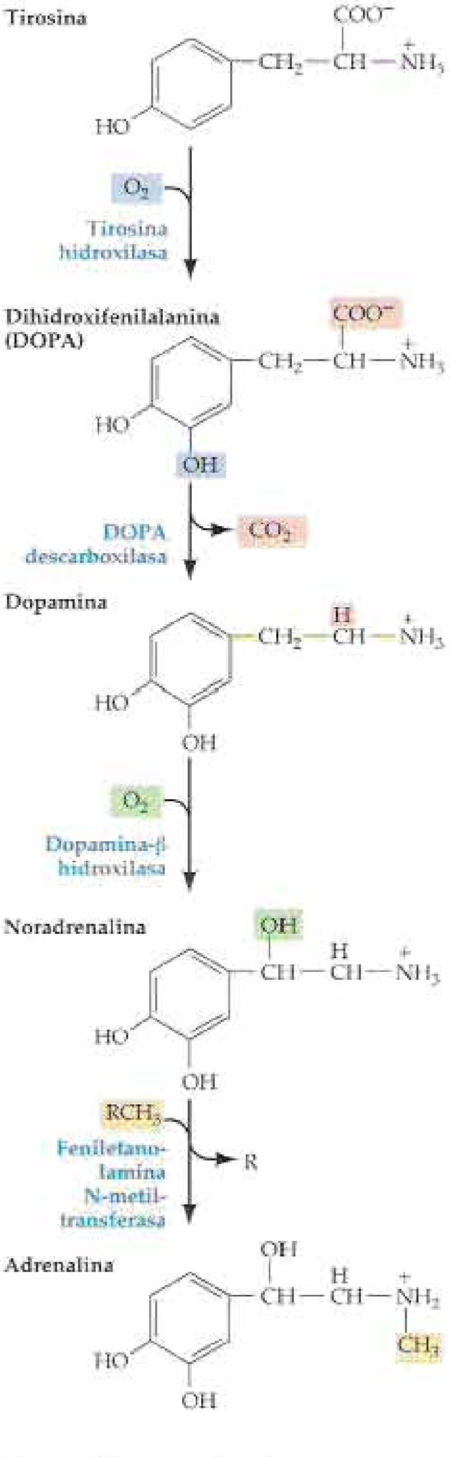


Fig. 6-10. Vía biosintética para los neurotransmisores catecolaminérgicos. El aminoácido tirosina es el precursor de las tres catecolaminas. El primer paso en esta vía de reacciones, catalizada por la tirosina hidroxilasa, es limitante de la velocidad.

Recuadro E

Aminas biógenas neurotransmisoras y trastornos psiquiátricos

La regulación de las aminas biógenas neurotransmisoras está alterada en distintos trastornos psiquiátricos. En efecto, la mayoría de los agentes psicotrópicos (definidos como los fármacos que alteran el comportamiento, el estado de ánimo o la percepción) afectan selectivamente uno o más pasos en la síntesis, el empaquetamiento o la degradación de las aminas biógenas. Determinar cómo funcionan estos fármacos ha sido extremadamente útil para comenzar a comprender los mecanismos moleculares que subyacen a algunas de estas enfermedades.

Sobre la base de sus efectos en los seres humanos, los agentes psicoterapéuticos pueden ser divididos en varias categorías amplias: antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos y estimulantes. El primer agente antipsicótico utilizado para mejorar trastornos como la esquizofrenia fue la reserpina, que se desarrolló en la década de 1950 y fue utilizada inicialmente como agente antihipertensivo; la reserpina bloquea la captación de noradrenalina en las vesículas sinápticas y, por lo tanto, produce depleción del transmisor en las terminaciones adrenérgicas, disminuyendo la capacidad de la división simpática del sistema motor visceral para producir vasoconstricción (véase cap. 20). Un efecto colateral importante en los pacientes hipertensos tratados con reserpina, la depresión, sugirió la posibilidad de utilizarlo como agente antipsicótico en pacientes con agitación y ansiedad patológica. (Su capacidad para producir depresión en individuos mentalmente sanos también sugirió que los transmisores aminérgicos están involucrados en los trastornos del estado de ánimo; véase recuadro E en cap. 28.)

Si bien la reserpina ya no es utilizada como agente antipsicótico, su éxito inicial estimuló el desarrollo de los agentes antipsicóticos como clorpromazina, haloperidol y benperidol, los cuales en las últimas décadas han cambiado radicalmente el enfoque del tratamiento de los trastornos psicóticos. Antes del descubrimiento de estos fármacos, los pacientes psicóticos eran hospitalizados durante períodos prolongados y a veces indefinidamente, y en la década de 1940 eran sometidos a medidas extremas como la lobotomía frontal (véase recuadro B en cap. 25). Ahora, los agentes antipsicóticos modernos permiten que la mayoría de los pacientes sean tratados en forma ambulatoria después de una breve estadía hospitalaria. La eficacia clínica de estos fármacos se correlaciona con su capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos encefálicos, lo que implica que la activación de los receptores dopaminérgicos contribuye a ciertos tipos de enfermedad psicótica. Se siguen realizando muchos esfuerzos para desarrollar agentes antipsicóticos con menos efectos colaterales y para descubrir el mecanismo y el sitio de acción de estas medicaciones.

La segunda categoría de fármacos psicoterapéuticos es la de los agentes ansiolíticos. Se estima que los trastornos de ansiedad afectan al 10 al 35% de la población, lo cual los convierte en los trastornos psiquiátricos más frecuentes. Las dos formas principales de ansiedad patológica –las crisis de angustia y el trastorno de ansiedad generalizado– responden a los fármacos que afectan la transmisión aminérgica. Los agentes utilizados para tratar los trastornos de angustia incluyen inhibidores de la enzima monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO o IMAO) necesaria para el catabolismo de las aminas neurotransmisoras y los bloqueantes de los receptores de la serotonina. Los agentes más eficaces para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada han sido las benzodiazepinas, como clordiazepóxido (Librium®) y diazepam (Valium®). Al contrario de la mayoría de los otros agentes psicoterapéuticos, estos agentes aumentan la eficacia de la transmisión en las sinapsis de $GABA_A$ en lugar de actuar en las sinapsis aminérgicas.

Los antidepresivos y los estimulantes también afectan la transmisión aminérgica. Gran cantidad de fármacos se utilizan clínicamente para tratar los trastornos depresivos. Las tres clases principales de antidepresivos –inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y bloqueantes de la recaptación de serotonina como fluoxetina (Prozac®) y trazodona– influyen en distintos aspectos de la transmisión aminérgica. Los inhibidores de la MAO como la fenelzina bloquean la degradación de las aminas, mientras que los antidepresivos tricíclicos como desipramina bloquean la recaptación de noradrenalina y otras aminas. El extraordinariamente popular antidepresivo denominado fluoxetina (Prozac®) bloquea selectivamente la recaptación de serotonina sin afectar la recaptación de catecolaminas. También se han utilizado estimulantes como la anfetamina para tratar algunos trastornos depresivos. La anfetamina estimula la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas; el "vuelo" transitorio como resultado del consumo de anfetamina puede reflejar el opuesto emocional de la depresión que sigue a veces a la depleción de noradrenalina inducida por la reserpina.

A pesar de la cantidad relativamente pequeña de neuronas aminérgicas en el encéfalo, esta larga enumeración de las acciones farmacológicas destaca la importancia crítica de estas neuronas en el mantenimiento de la salud mental.

Bibliografía

FRANKLE, W. G., J. LERMA Y M. LARUELLE (2003) The synaptic hypothesis of schizophrenia. Neuron 39: 205-216.

FREEDMAN, R. (2003) Schizophrenia. N. Engl. J. Med. 349: 1738-1749.

LEWIS, D. A. Y P. LEVITT (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. Annu. Rev. Neurosci. 25: 409-432.

NESTLER, E. J., M. BARROT, R. J. DILEONE, A. J., EISCH, S. J. GOLD Y L. M. MONTEGGIA (2002) Neurobiology of depression. Neuron 34: 13-25.

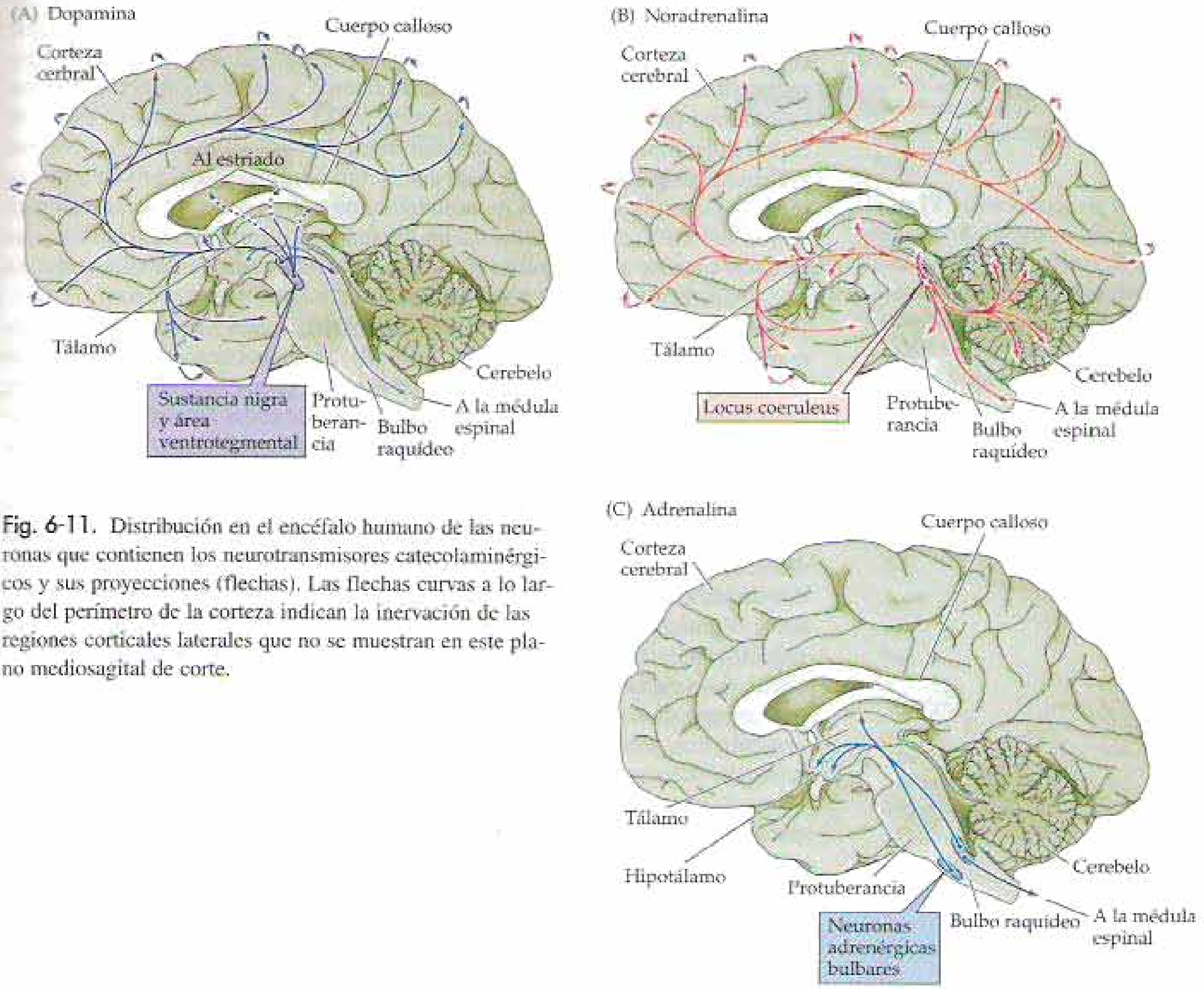

(A) Dopamina
Corteza cerbral
Cuerpo calloso
Al estriado
Tálamo
Cerebelo
Sustancia nigra y área ventrotegmental
Protuberancia
Bulbo raquídeo
A la médula espinal
(B) Noradrenalina
Corteza cerebral
Cuerpo calloso
Tálamo
Cerebelo
Locus coeruleus
Protuberancia
Bulbo raquídeo
A la médula espinal
(C) Adrenalina
Corteza cerebral
Cuerpo calloso
Tálamo
Hipotálamo
Protuberancia
Cerebelo
Neuronas adrenérgicas bulbares
Bulbo raquídeo
A la médula espinal

Fig. 6-11. Distribución en el encéfalo humano de las neuronas que contienen los neurotransmisores catecolaminérgicos y sus proyecciones (flechas). Las flechas curvas a lo largo del perímetro de la corteza indican la inervación de las regiones corticales laterales que no se muestran en este plano mediosagital de corte.

por ejemplo, la administración de agonistas de los receptores de dopamina produce hiperactividad y comportamiento estereotipado repetitivo en animales de laboratorio. La activación de otro tipo de receptor de dopamina en el bulbo raquídeo inhibe los vómitos. Por lo tanto, los antagonistas de estos receptores se utilizan como eméticos para inducir el vómito después del envenenamiento o la sobredosis de una droga. Los antagonistas de los receptores de dopamina también pueden producir catalepsia, un estado en el cual es difícil inicia los movimientos motores voluntarios, lo que sugiere una base para esta característica presente en algunas psicosis.

- La *noradrenalina* (también llamada norepinefrina) es utilizada como neurotransmisor en el locus coeruleus, un núcleo del tronco del encéfalo que se proyecta de forma difusa a distintos puntos diana del encéfalo anterior (fig. 6-11B) e influye en el sueño y la vigilia, la atención y la conducta alimentaria. Tal vez las neuronas noradrenérgicas más sobresalientes sean las células ganglionares simpáticas, que emplean noradrenalina como principal transmisor periférico en esta división del sistema motor visceral (véase cap. 20).

La síntesis de noradrenalina requiere dopamina β-hidroxilasa, la cual cataliza la producción de noradrenalina a partir de la dopamina (véase fig. 6-10). La noradrenalina es cargada luego en las vesículas sinápticas mediante el mismo VMAT que participa en el transporte vesicular de dopamina. La noradrenalina es eliminada de la hendidura sináptica por el transportador de noradrenalina (*norepinephrine transporter*, NET), el cual también es capaz de captar dopamina. Como mencionamos antes, la NET sirve como punto diana molecular de la anfetamina, la cual actúa como estimulante al producir un aumento neto en la liberación de noradrenalina y dopamina. Una mutación en el gen del NET es una causa de intolerancia al ortostatismo, trastorno que produce mareos al incorporarse. Al igual que la dopamina, la noradrenalina es degradada por la MAO y la COMT.

La noradrenalina, al igual que la adrenalina, actúa sobre los receptores α-adrenérgicos y β-adrenérgicos (fig. 6-5B). Ambos tipos de receptor están acoplados a la proteína G; de hecho, el receptor β-adrenérgico fue el primer receptor metabotrópico de neurotransmisores que se ha identificado. Actualmente se conocen dos subclases de receptores α-adrenérgicos. En general, la activación de los receptores α_1 produce una lenta despolarización relacionada con la inhibición de los canales del K^+, mientras que la activación de los receptores α_2 produce una lenta hiperpolarización debido a la activación de un tipo diferente de canal del K^+. Existen tres subtipos de receptor β-adrenérgico, dos de los cuales se expresan en muchos tipos de neuronas. Los agonistas y los antagonistas de los receptores adrenérgicos, como el betabloqueante propranolol (Inderol®), son utilizados en la clínica para distintos trastornos que varían desde arritmias cardíacas hasta cefaleas migrañosas. Sin embargo, la mayor parte de las acciones de estos fármacos recaen sobre los receptores del músculo liso, sobre todo en los sistemas cardiovascular y respiratorio (véase cap. 20).

- La *adrenalina* (también denominada epinefrina) se halla en el encéfalo en niveles mucho menores que cualquier otra catecolamina y también se presenta en menos neuronas encefálicas que otras catecolaminas. Las neuronas del sistema nervioso central que contienen adrenalina están principalmente en el sistema tegmental lateral y en el bulbo raquídeo y proyectan hacia el hipotálamo y el tálamo (fig. 6-11C). No se conoce la función de estas neuronas que secretan adrenalina.

La enzima que sintetiza adrenalina, la feniletanolamina-N-metiltransferasa (véase fig. 6-10), sólo está presente en neuronas que secretan adrenalina. Por otra parte, el metabolismo de la adrenalina es muy similar al de la noradrenalina. La adrenalina es cargada en vesículas a través del VMAT. No se ha identificado ningún transportador de la membrana plasmática específico para adrenalina, aunque el NET es capaz de transportarla. Como ya mencionamos, la adrenalina actúa tanto sobre los receptores α-adrenérgicos como β-adrenérgicos.

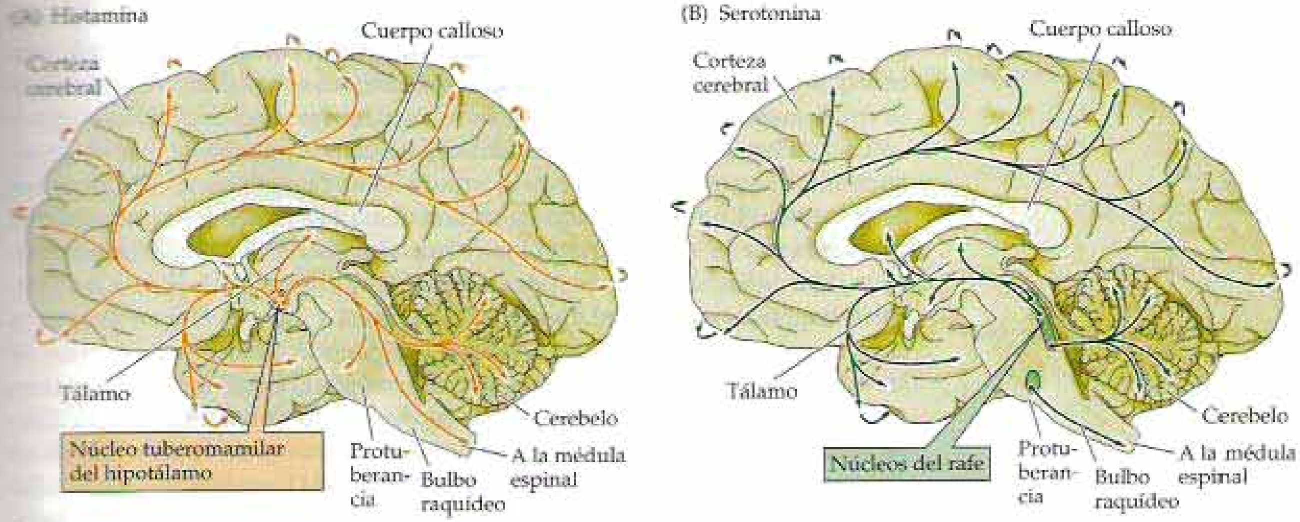


Fig. 6-12. Distribución en el encéfalo humano de las neuronas que contienen histamina (**A**) o serotonina (**B**) y sus proyecciones (flechas). Las flechas curvas a lo largo del perímetro de la corteza indican la inervación de las regiones corticales laterales que no se muestran en este plano mediosagital de corte.

- La *histamina* se encuentra en las neuronas del hipotálamo que envía proyecciones escasas pero difusas a casi todas las regiones del encéfalo y la médula espinal (fig. 6-12A). Las proyecciones histaminérgicas centrales median el despertar y la atención, de modo similar a las proyecciones colinérgicas y noradrenérgicas centrales. La histamina también controla la reactividad del sistema vestibular. Las reacciones alérgicas o el daño tisular producen liberación de histamina de los mastocitos en el torrente sanguíneo. La estrecha proximidad de los mastocitos a los vasos sanguíneos, junto con las acciones potentes de la histamina sobre los vasos sanguíneos, también plantea la posibilidad de que la histamina pueda influir en el flujo sanguíneo encefálico.

La histamina es producida a partir del aminoácido histidina por una histidina descarboxilasa (fig. 6-13A) y es transportada en vesículas mediante el mismo VMAT que las catecolaminas. No se ha identificado aún ningún transportador de la membrana plasmática para histamina. La histamina es degradada por las acciones combinadas de la histamina metiltransferasa y la MAO.

Existen tres tipos conocidos de receptores histaminérgicos, todos los cuales son receptores acoplados a proteína G (fig. 6-5B). Debido a la importancia de los receptores histaminérgicos en la mediación de las respuestas alérgicas, se han desarrollado muchos antagonistas de los receptores histaminérgicos como agentes antihistamínicos. Los antihistamínicos que atraviesan la barrera hematoencefálica, como la difenhidramina (Benadryl®), actúan como sedantes al interferir con los roles de la histamina sobre el despertar del SNC. Los antagonistas del receptor H_1 también se utilizan para prevenir la enfermedad del movimiento, tal vez debido al rol de la histamina para controlar la función vestibular. Los receptores H_2 controlan la secreción de ácido gástrico en el sistema digestivo, lo que permite que los antagonistas de este receptor sean utilizados en el tratamiento de distintos trastornos gastrointestinales (p. ej., úlceras pépticas).

- La *serotonina*, o 5-hidroxitriptamina (5-HT), fue inicialmente considerada como una sustancia que aumentaba el tono vascular en virtud de su presencia en el suero (de ahí el nombre de serotonina). La serotonina se encuentra fundamentalmente en grupos de neuronas en la región del rafe de la protuberancia y el tronco del encéfalo superior, las cuales tienen amplias proyecciones con el

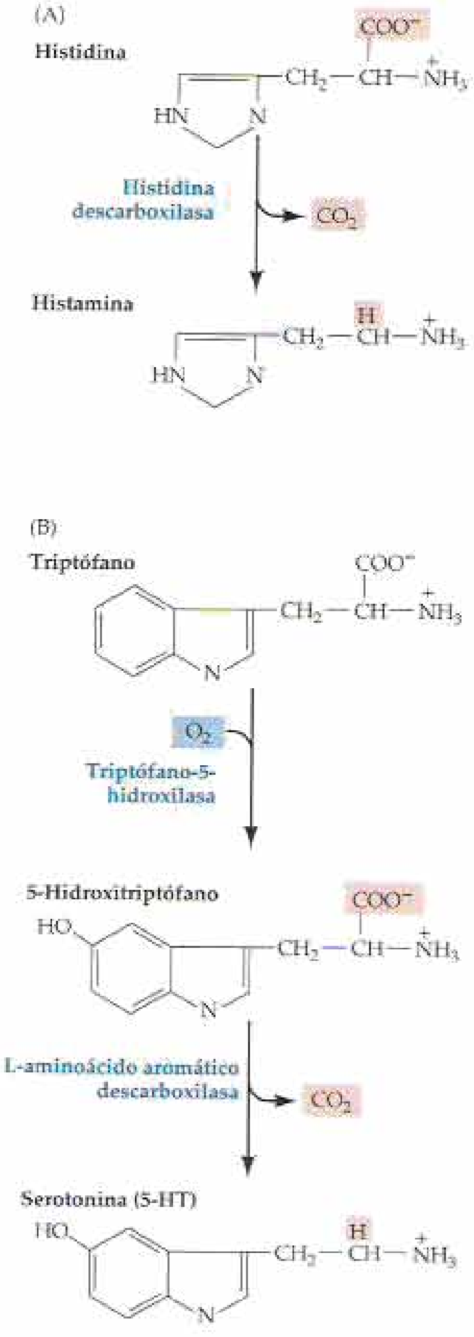


Fig. 6-13. Síntesis de histamina y serotonina. **A.** La histamina es sintetizada a partir del aminoácido histidina. **B.** La serotonina deriva del aminoácido triptófano por un proceso de dos pasos que necesita las enzimas triptófano-5-hidroxilasa y una descarboxilasa.

encéfalo anterior (véase fig. 6-12B) y regulan el sueño y la vigila (véase cap. 27). La 5-HT ocupa un lugar prominente en la neurofarmacología porque gran cantidad de agentes antipsicóticos que son útiles en el tratamiento de la depresión y la ansiedad actúan sobre las vías serotoninérgicas (véase recuadro E).

La 5-HT es sintetizada a partir del aminoácido triptófano, el cual es un requerimiento esencial de la dieta. El triptófano es captado en las neuronas por un transportador de la membrana plasmática e hidroxilado en una reacción catalizada por la enzima triptófano-5-hidroxilasa (fig. 6-13B), el paso limitante de la velocidad para la síntesis de 5-HT. La carga de 5-HT en las vesículas sinápticas es realizada por el VMAT, que también es responsable de la carga de otras monoaminas en vesículas sinápticas. Los efectos sinápticos de la serotonina concluyen con el transporte retrógrado hacia las terminaciones nerviosas a través de un transportador específico de serotonina (SERT). Muchos agentes antidepresivos son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que inhiben el transporte de 5-HT mediante el SERT. Tal vez el ejemplo mejor conocido de un ISRS sea la fluoxetina (Prozac®) (véase recuadro E). La vía catabólica primaria para 5-HT está mediada por la MAO.

Se han identificado gran cantidad de receptores serotoninérgicos. La mayoría de estos receptores son metabotrópicos (véase fig. 6-5B). Éstos han sido relacionados con determinados comportamientos, que incluyen las emociones, el ritmo circadiano, la conducta motora y el estado de alerta mental. El deterioro de la función de estos receptores se considera responsable de muchos trastornos psiquiátricos, como depresión, trastornos de ansiedad y esquizofrenia (véase cap. 28) y los fármacos que actúan sobre los receptores serotoninérgicos son tratamientos eficaces para algunos de estos trastornos. La activación de los receptores serotoninérgicos también media la saciedad y el menor consumo de alimento, razón por la cual estos agentes a veces son útiles para el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria.

Solo un grupo de receptores serotoninérgicos, denominados receptores 5-HT_3, son canales iónicos con puerta de ligando (véase fig. 6-4C). Se trata de canales catiónicos no selectivos y, por lo tanto, median respuestas postsinápticas excitadoras. Su estructura general, con canales funcionales formados por la unión de múltiples subunidades, es similar a la de otros receptores ionotrópicos descritos en el capítulo. Se conocen dos tipos de subunidades 5-HT_3, y forman canales funcionales al unirse como un heteromultímero. Los receptores serotoninérgicos son puntos diana para una amplia variedad de agentes terapéuticos que incluyen ondansetrón (Zofran®) y granisetrón (Kytril®), los cuales son utilizados en la prevención de náuseas posoperatorias y emesis inducida por quimioterapia.

ATP y otras purinas

Es interesante señalar que todas las vesículas sinápticas contienen ATP, que es liberado junto con uno o más neurotransmisores "clásicos". Esta observación plantea la posibilidad de que el ATP actúe como contransmisor. Desde la década de 1920 se sabe que la aplicación extracelular de ATP (o sus productos de degradación AMP y adenosina) pueden producir respuestas eléctricas en las neuronas. La idea de que algunas purinas (denominadas así debido al anillo purínico; véase fig. 6-1) también son neurotransmisores ha recibido ahora respaldo experimental considerable. El ATP actúa como neurotransmisor excitador en las neuronas motoras de la médula espinal, y en los ganglios sensitivos y autónomos. También se han demostrado acciones postsinápticas del ATP en el sistema nervioso central, específicamente en las neuronas del asta dorsal y en un subgrupo de neuronas del hipocampo. Sin embargo, la adenosina no puede ser considerada un neurotransmisor clásico porque no es almacenada en vesículas sinápticas ni liberada de forma Ca^{2+}-dependiente. Más bien, es generada a partir del ATP por la acción de enzimas extracelulares. Algunas enzimas, como la apirasa y la ecto-5' nucleotidasa, así como transportadores de nucleósidos participan en el rápido catabolismo y eliminación de purinas de las localizaciones extracelulares. A pesar de su novedad relativa, tal evidencia sugiere que la transmisión excitadora a través de sinapsis purinérgicas es amplia en el encéfalo de los mamíferos.

Según esta evidencia, los receptores para ATP y adenosina se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso y muchos otros tejidos. Actualmente se conocen tres clases de estos receptores purinérgicos. Una de estas clases consiste en los canales iónicos con puerta de ligando (véase fig. 6-4C); los otros dos son receptores metabotrópicos acoplados a proteína G (véase fig. 6-5B). Al igual que muchos receptores de transmisores ionotrópicos, los canales con puerta de ligando son canales catiónicos no selectivos que median respuestas postsinápticas excitadoras. Sin embargo, los genes que codifican estos canales son singulares ya que sólo parecen tener dos dominios transmembrana. Los receptores purinérgicos ionotrópicos se encuentran ampliamente distribuidos en las neuronas centrales y periféricas. En los nervios sensitivos desempeñan evidentemente un rol en mecanosensibilidad y dolor; sin embargo, no se conoce su función en la mayoría de las otras células.

Los dos tipos de receptores metabotrópicos activados por purinas difieren en su sensibilidad a los agonistas: un tipo es estimulado preferencialmente por adenosina, mientras que el otro es activado preferencialmente por ATP. Ambos tipos de receptores se encuentran en todo el encéfalo, y en los tejidos periféricos como el del corazón, el tejido adiposo y el riñón. Las xantinas como cafeína y teofilina bloquean los receptores de adenosina, y se considera que esta actividad es responsable de los efectos estimulantes de estos agentes.

Neurotransmisores peptídicos

Muchos péptidos conocidos como hormonas también actúan como neurotransmisores. Algunos transmisores peptídicos han sido involucrados en la modulación de las emociones (véase cap. 28). Otros, como la sustancia P y los péptidos opioides, participan en la percepción del dolor (véase cap. 9). Otros péptidos, como hormona melanocitoestimulante, adrenocorticotrofina y β-endorfina, regulan respuestas complejas al estrés.

Los mecanismos responsables de la síntesis y el empaquetamiento de los transmisores peptídicos son fundamentalmente diferentes de los utilizados para los neurotransmisores de molécula pequeña y son muy similares a la síntesis de proteínas secretadas desde células distintas de las neuronas (enzimas pancreáticas, por ejemplo). Las neuronas que secretan péptidos generalmente sintetizan polipéptidos en sus cuerpos celulares que son mucho más grandes que el péptido "maduro" final. El procesamiento de estos polipéptidos en sus cuerpos celulares, que se denominan **prepropéptidos** (o preproproteínas), tiene lugar por una secuencia de reacciones en varios orgánulos intracelulares. Los prepropéptidos son sintetizados en el retículo endoplasmático rugoso, en donde se elimina la secuencia señal de aminoácidos, es decir, la secuencia que indica que el péptido va a ser secretado. El polipéptido restante, denominado

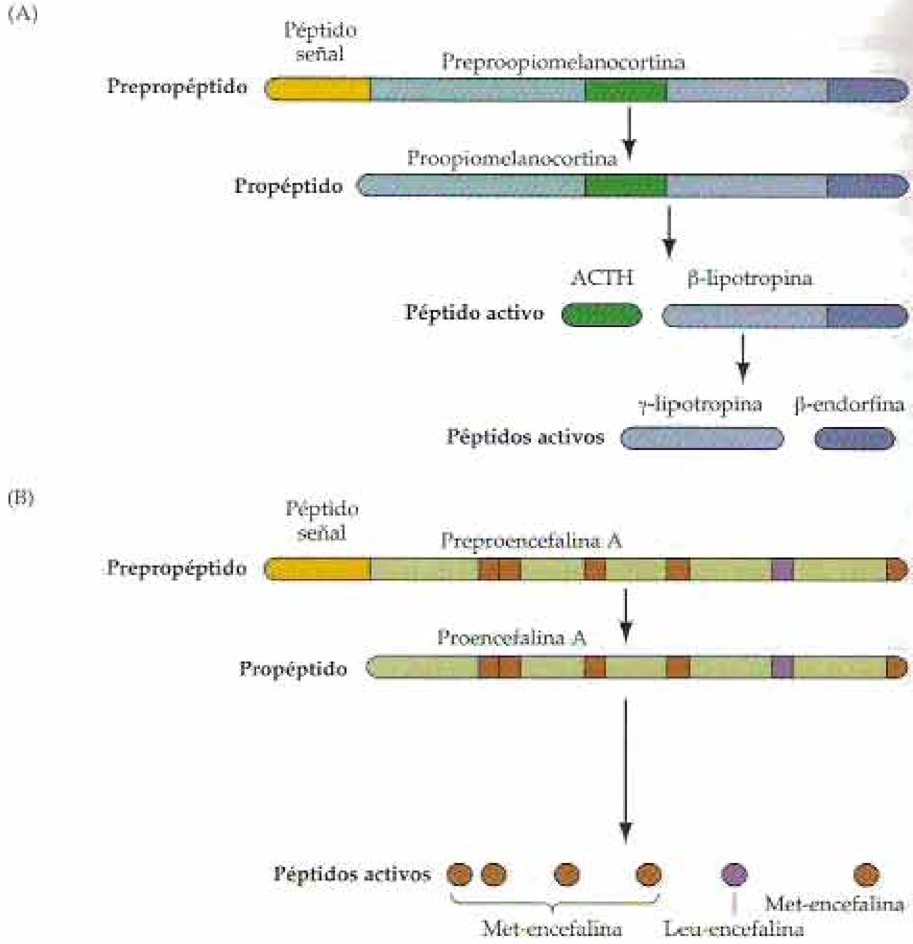

(A)
Péptido señal
Preproopiomelanocortina
Prepropéptido
Proopiomelanocortina
Propéptido
ACTH
β-lipotropina
Péptido activo
γ-lipotropina
β-endorfina
Péptidos activos
(B)
Péptido señal
Preproencefalina A
Prepropéptido
Proencefalina A
Propéptido
Péptidos activos
Met-encefalina
Leu-encefalina
Met-encefalina

Fig. 6-14. Procesamiento proteolítico de los prepropéptidos preproopiomelanocortina (**A**) y preproencefalina A (**B**). Por cada prepropéptido, la secuencia señal está indicada en anaranjado a la izquierda; las localizaciones de los productos peptídicos activos están indicadas por diferentes colores. La maduración de los prepropéptidos comprende la división de la secuencia señal y otro procesamiento proteolítico. Este procesamiento puede producir algunos péptidos neuroactivos diferentes como ACTH, γ-lipotropina y β-endorfina (**A**) o múltiples copias del mismo péptido, como met-encefalina (**B**).

propéptido (o proproteína), atraviesa luego el aparato de Golgi y es empaquetado en vesículas en la red *trans*-Golgi. Los estadios finales del procesamiento de los neurotransmisores peptídicos se desarrollan después del empaquetamiento en vesículas y comprenden la división proteolítica, la modificación de los extremos del péptido, la glucosilación, la fosforilación y la formación de enlaces disulfuro.

Los precursores propéptidos son típicamente más grandes que sus productos peptídicos activos y pueden dar origen a más de una especie de neuropéptido (fig. 6-14). Eso significa que se pueden liberar múltiples péptidos neuroactivos de una única vesícula. Además, los neuropéptidos a menudo son liberados de forma conjunta con neurotransmisores de molécula pequeña. Por lo tanto, las sinapsis peptidérgicas a menudo producen respuestas postsinápticas complejas. Los péptidos son catabolizados en fragmentos de aminoácidos inactivos por enzimas llamadas peptidasas, que habitualmente se localizan sobre la superficie extracelular de la membrana plasmática.

La actividad biológica de los neurotransmisores peptídicos depende de su secuencia de aminoácidos (fig. 6-15). Sobre la base de sus secuencias de aminoácidos, los transmisores neuropéptidos han sido agrupados de manera no muy estricta en cinco categorías: péptidos de encéfalo/intestino, péptidos

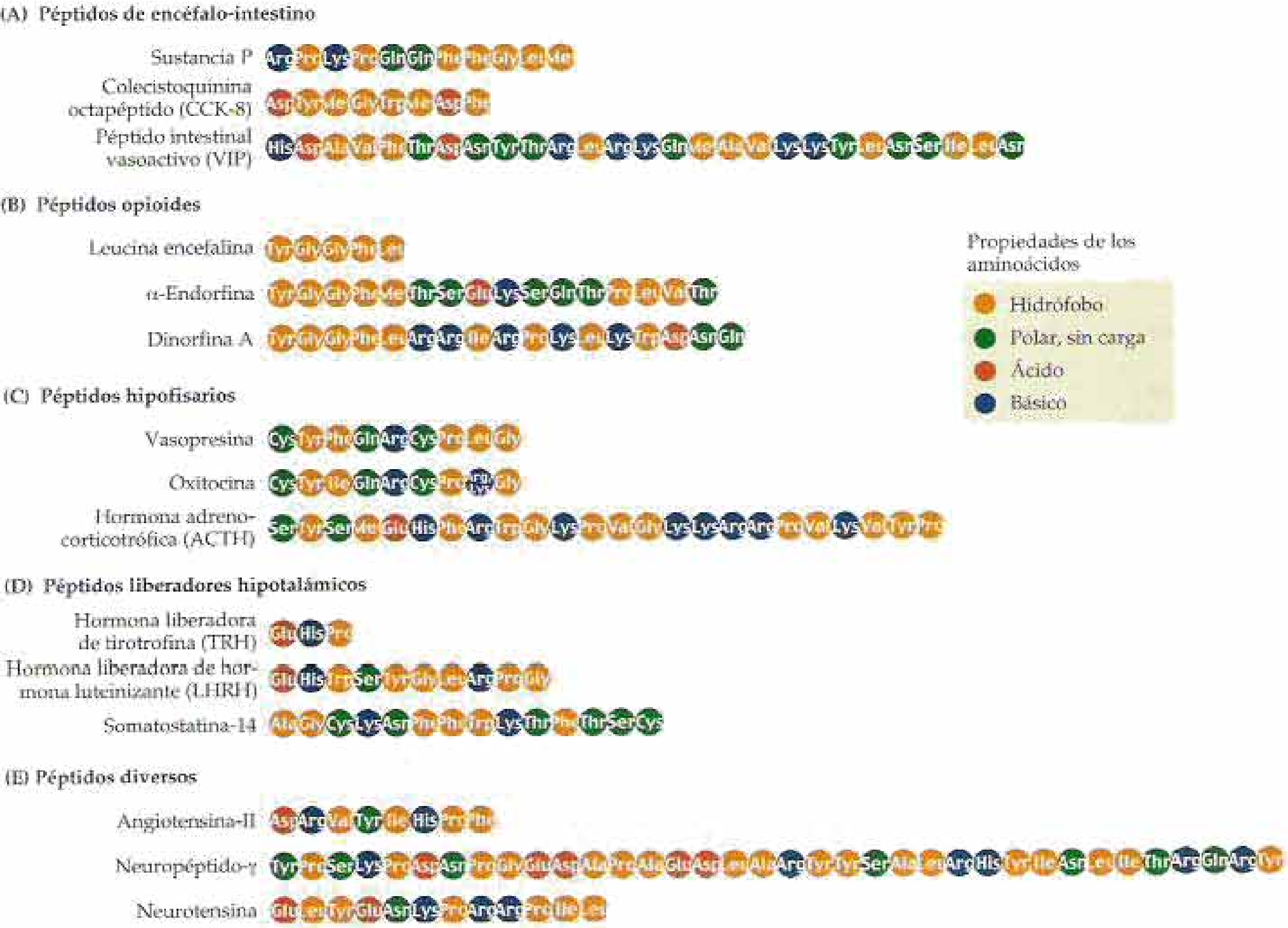

(A) Péptidos de encéfalo-intestino
Sustancia P
Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
Colecistoquinina octapéptido (CCK-8)
Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
His Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
(B) Péptidos opioides
Leucina encefalina
Tyr Gly Gly Phe Leu
α-Endorfina
Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
Dinorfina A
Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln
(C) Péptidos hipofisarios
Vasopresina
Cys Tyr Phe Gln Arg Cys Pro Leu Gly
Oxitocina
Cys Tyr Ile Gln Arg Cys Pro Gly
Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)
Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro
(D) Péptidos liberadores hipotalámicos
Hormona liberadora de tirotrofina (TRH)
Glu His Pro
Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)
Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
Somatostatina-14
Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
(E) Péptidos diversos
Angiotensina-II
Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
Neuropéptido-γ
Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
Neurotensina
Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Ile Leu
Propiedades de los aminoácidos
Hidrófobo
Polar, sin carga
Ácido
Básico

Fig. 6-15. Los neuroendopéptidos tienen longitud variable pero habitualmente contienen entre 3 y 36 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos determina la actividad biológica de cada péptido.

opioides, péptidos hipofisarios, hormonas liberadoras hipotalámicas y una categoría general que contiene otros péptidos que no se clasifican con facilidad.

La sustancia P es un ejemplo de la primera de estas categorías (fig. 6-15A). En realidad, el estudio de los neuropéptidos comenzó hace más de 60 años con el descubrimiento accidental de la sustancia P, un agente hipotensor potente. (El nombre peculiar deriva del hecho de que esta molécula era un componente no identificado de extractos de *polvo* de encéfalo e intestino.) Este péptido de 11 aminoácidos (véase fig. 6-15) está presente en altas concentraciones en el hipocampo y la neocorteza humanos, y también en el tracto gastrointestinal; de ahí su clasificación como péptido de encéfalo/intestino. También es liberado de las fibras C, las aferentes de diámetro pequeño de los nervios periféricos que transmiten información acerca de dolor y temperatura (y señales autónomas posganglionares). La sustancia P es un neurotransmisor sensitivo de la médula espinal, donde su liberación puede ser inhibida por péptidos opioides que provienen de las interneuronas de la médula espinal, lo que conduce a la supresión del dolor (véase cap. 9). La diversidad de los neuropéptidos es destacada por el hallazgo de que el gen que codifica a la sustancia P codifica algunos otros péptidos neuroactivos que incluyen neuroquinina A, neuropéptido K y neuropéptido γ.

CUADRO 6-2.
Péptidos opioides endógenos

Nombre	*Secuencia de aminoácidos*[a]
Endorfinas	
α-Endorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr
α-Neoendorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β-Endorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln
γ-Endorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu
Encefalinas	
Leu-encefalina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Leu
Met-encefalina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Met
Dinorfinas	
Dinorfina A	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	*Tyr-Gly-Gly-Phe*- Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

[a] Obsérvese la homología inicial, indicada por las letras en bastardilla.

Una categoría especialmente importante de neurotransmisores peptídicos es la familia de los opioides (fig. 6-15B). Estos péptidos se denominan así porque se unen a los mismos receptores postsinápticos activados por el opio. La amapola del opio ha sido cultivada por lo menos desde hace 5.000 años y sus derivados se han utilizado como analgésico al menos desde el Renacimiento. Los ingredientes activos del opio son una variedad de alcaloides vegetales, predominantemente morfina. La morfina, denominada así en honor a Morfeo, dios griego de los sueños, sigue siendo uno de los analgésicos más eficaces en uso actualmente, a pesar de su potencial adictivo (véase recuadro A). Los opioides sintéticos como meperidina y metadona también se usan como analgésicos, y el fentanilo, droga con una potencia analgésica 80 veces superior a la de la morfina, es utilizado ampliamente en anestesiología clínica.

Los péptidos opioides fueron descubiertos en la década de 1970 durante la búsqueda de endorfinas, compuestos *endógenos* que imitaban las acciones de la *morfina*. Se tenía la esperanza de que esos compuestos fueran analgésicos y que su conocimiento arrojara luz sobre la adicción a las drogas. En la actualidad, se han identificado los ligandos endógenos de los receptores de opioides como una familia de más de 20 péptidos opioides agrupados en tres clases: las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas (cuadro 6-2). Cada una de estas clases se libera a partir de un prepropéptido inactivo (preproopiomelanocortina, preproencefalina A y preprodinorfina), derivado de distintos genes (véase fig. 6-14). El procesamiento de los precursores opioides es efectuado por enzimas procesadoras específicas de los tejidos que son empaquetadas en vesículas, junto con el péptido precursor, en el aparato de Golgi.

Los péptidos opioides están ampliamente distribuidos en todo el encéfalo y menudo se localizan junto con otros neurotransmisores de molécula pequeña, como GABA y 5-HT. En general, estos péptidos tienden a ser depresores. Cuando se los inyecta en forma intracerebral en animales de experimentación, actúan como analgésicos; sobre la base de esta prueba y de otras, es probable que estén involucrados en los mecanismos que subyacen a la analgesia inducida por la acupuntura. Los opioides también participan en comportamientos complejos como atracción sexual y en las conductas agresivas o sumisas. Asimismo tendrían un papel en algunos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el autismo, aunque las pruebas de ello son tema de debate. Lamentablemente, la administración repetida de opioides conduce a la tolerancia y a la adicción.

Casi todos los neuropéptidos inician sus efectos activando receptores acoplados a proteínas G. El estudio de estos receptores metabotrópicos de péptidos en el encéfalo ha sido difícil porque se conocen pocos agonistas y antagonistas específicos. Los péptidos activan sus receptores con bajas concentraciones (nM a μM) en comparación con las concentraciones requeridas para activar los receptores para los neurotransmisores de molécula pequeña. Estas propiedades permiten a los puntos diana postsinápticos de los péptidos estar bien alejados de las terminaciones presinápticas y modular las propiedades eléctricas de las neuronas que simplemente se encuentren en la vecindad del sitio de liberación del péptido. La activación de los receptores de los neuropéptidos es especialmente importante para regular la eferencia posganglionar desde los ganglios simpáticos y la actividad del intestino (véase cap. 20). Los receptores de neuropéptidos, sobre todo el receptor del neuropéptido Y, también están involucrados en la iniciación y el mantenimiento de la conducta alimentaria que conduce a la saciedad o la obesidad.

Otros comportamientos adjudicados a la activación de los receptores de péptidos incluyen la ansiedad y las crisis de angustia, y los antagonistas de los receptores de la colecistocinina son útiles desde el punto de vista clínico en el tratamiento de estas afecciones. Se han desarrollado otros fármacos útiles que tienen como diana los receptores opioides. Tres subtipos bien definidos de receptores de opioides (μ, δ y κ) participan un papel en los mecanismos de recompensa y adicción. El receptor de opioides μ ha sido identificado específicamente como sitio primario para la recompensa de la droga mediada por las drogas opioides.

Neurotransmisores no convencionales

Además de los neurotransmisores convencionales ya descritos, también se utilizan algunas moléculas poco comunes para la señalización entre las neuronas y sus puntos diana. Estas señales químicas pueden considerarse neurotransmisores debido a sus roles en la señalización interneuronal y porque su liberación desde las neuronas está regulada por Ca^{2+}. Sin embargo, en comparación con otros neurotransmisores no son convencionales, porque no son almacenados en vesículas sinápticas ni son liberados de las terminaciones presinápticas a través de mecanismos exocitósicos. De hecho, estos neurotransmisores no convencionales no necesitan ser liberados desde las terminaciones presinápticas y a menudo se asocian con señalización "retrógrado" desde las células postsinápticas nuevamente hacia las terminaciones presinápticas.

- Los *endocannabinoides* constituyen una familia de señales endógenas relacionadas que interactúan con los receptores de cannabinoides. Estos receptores son los puntos diana moleculares del Δ_9-tetrahidrocannabinol, el componente psicoactivo de la planta de marihuana, *Cannabis* (recuadro F). Aunque no han sido definidos aún, algunos miembros de este grupo emergente de señales químicas, la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol (2-AG) son considerados endocannabinoides. Estas señales son grupos de ácido graso no saturado con cabeza polar y se producen por la degradación enzimática de los lípidos de la membrana (fig. 6-16A, B). La producción de endocannabinoides es estimulada por una señal de segundo mensajero en el interior de las neuronas postsinápticas, en los casos típicos una elevación en la concentración de Ca2+ postsináptica. Aunque el mecanismo de liberación de los endocannabinoides no es bien conocido, es probable que estas señales hidrofóbicas difundan a través de la membrana postsináptica para alcanzar los receptores de cannabinoides en otras células cercanas. La acción de los endocannabinoides concluye con el transporte, mediado por transportadores, de estas señales nuevamente al interior de la neurona postsináptica. Allí son hidrolizados por la enzima ácido graso hidrolasa (FAAH).

Se han identificado por lo menos dos tipos de receptores de cannabinoides y la mayor parte de las acciones de los endocannabinoides en el SNC están mediadas por el tipo denominado CB1. El CB1 es un receptor acoplado a la proteína G que se relaciona con los receptores metabotrópicos para ACh, glutamato y los otros neurotransmisores convencionales. Se han sintetizado varios compuestos relacionados estructuralmente con los endocannabinoides que se unen al receptor CB1 (véase fig. 6-16C). Estos compuestos actúan como agonistas o antagonistas del receptor CB1 y sirven como herramientas para dilucidar las funciones fisiológicas de los endocannabinoides y como elementos diana para desarrollar agentes útiles desde el punto de vista terapéutico.

Los endocannabinoides participan en varias formas de regulación sináptica. La acción mejor documentada de estos agentes es la inhibición de la comunicación entre las células diana postsinápticas y sus aferencias presinápticas. En el hipocampo y el cerebelo, además de otras regiones, los endocannabinoides sirven como señales retrógradas para regular la liberación de GABA en ciertas terminaciones inhibidoras. En estas sinapsis, la despolarización de la neurona postsináptica produce una reducción transitoria en las respuestas postsinápticas inhibidoras (fig. 6-17). La despolarización reduce la transmisión sináptica al elevar la concentración de Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica. Esta elevación en el Ca^{2+} desencadena la síntesis y liberación de endocannabinoides desde las células postsinápticas. Los endocannabinoides se dirigen luego hacia las terminaciones presinápticas y se unen a los receptores CB1 sobre estas terminaciones. La activación de los receptores CB1 inhibe la cantidad de GABA liberada en respuesta a los potenciales de acción presinápticos, reduciendo así la transmisión inhibidora. Estos mecanismos responsables de la reducción en la liberación de GABA no se conocen bien, pero es probable que involucren efectos sobre los canales del Ca^{2+} y/o los canales del K^+ con puerta de voltaje en las neuronas presinápticas.

• El óxido *nítrico* (NO) es una señal química poco común pero especialmente interesante. El NO es un gas producido por la acción de la óxido nítrico sintasa, enzima que convierte el aminoácido arginina en un metabolito (citrulina) y simultáneamente genera NO (fig. 6-18). El NO es producido por una enzima, la óxido nítrico sintasa. La NO sintasa neuronal está regulada por la unión del Ca^{2+} a la proteína sensora de Ca^{2+} calmodulina (véase cap. 7). Una vez producido, el NO puede atravesar la membrana plasmática, lo que indica que el NO generado en el interior de una célula puede viajar a través del medio extracelular y actuar en el interior de células cercanas. Por lo tanto, esta señal gaseosa tiene una gama de influencias que se extiende mucho más allá de la célula de origen, y difunde algunas decenas de micrómetros de su sitio de producción antes de ser degradada. Esta propiedad convierte al NO en un agente potencialmente útil para coordinar las actividades de múltiples células en una región muy localizada y puede mediar ciertas formas de plasticidad sináptica que se propagan en el interior de pequeñas redes de neuronas.

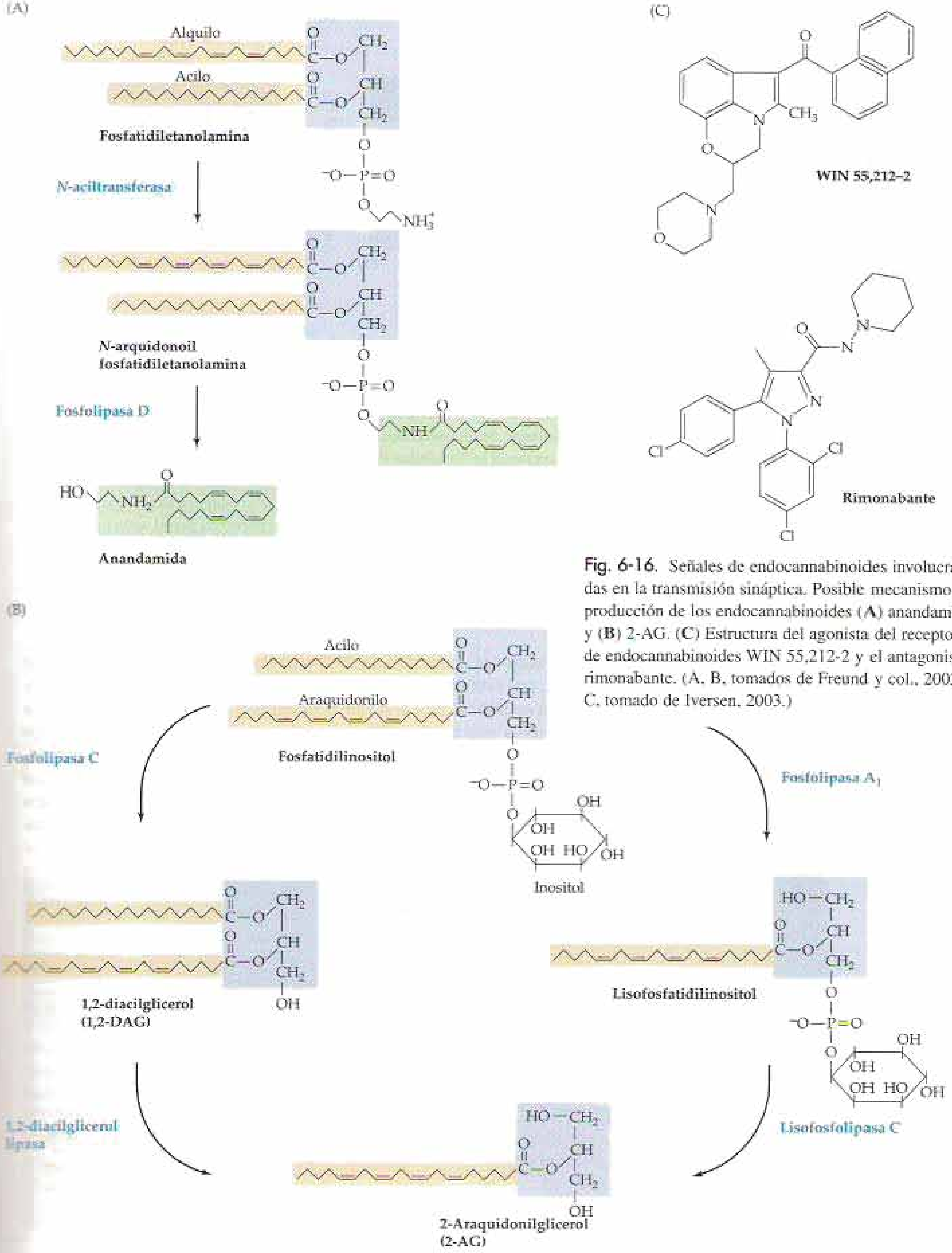

(A)
Alquilo
Acilo
Fosfatidiletanolamina
N-aciltransferasa
N-arquidonoil fosfatidiletanolamina
Fosfolipasa D
Anandamida
(B)
Acilo
Araquidonilo
Fosfatidilinositol
Inositol
Fosfolipasa C
Fosfolipasa A1
1,2-diacilglicerol (1,2-DAG)
Lisofosfatidilinositol
1,2-diacilglicerol lipasa
Lisofosfolipasa C
2-Araquidonilglicerol (2-AG)
(C)
WIN 55,212-2
Rimonabante

Fig. 6-16. Señales de endocannabinoides involucradas en la transmisión sináptica. Posible mecanismo de producción de los endocannabinoides (**A**) anandamida y (**B**) 2-AG. (**C**) Estructura del agonista del receptor de endocannabinoides WIN 55,212-2 y el antagonista rimonabante. (A, B, tomados de Freund y col., 2003; C, tomado de Iversen, 2003.)

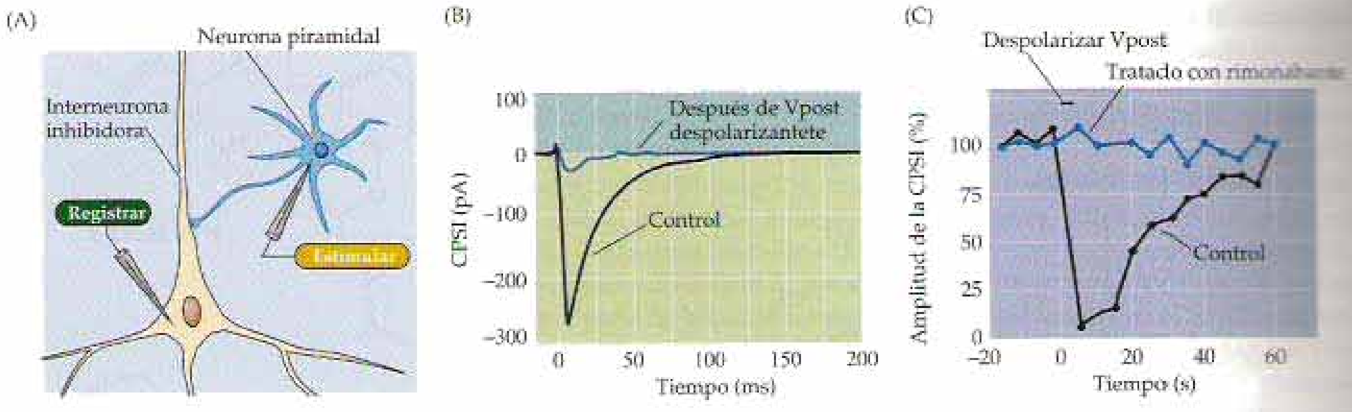
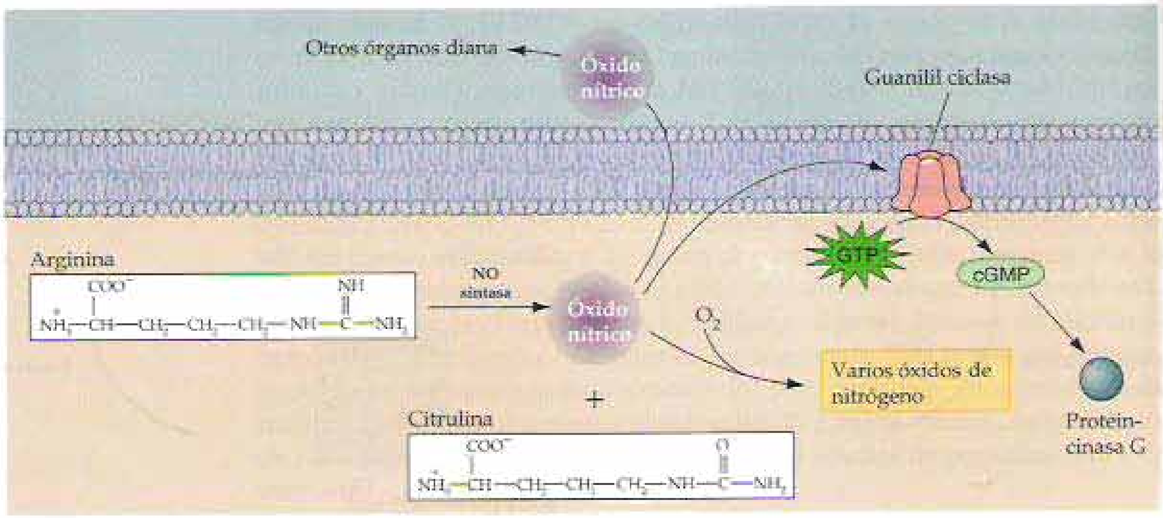


Fig. 6-17. Control retrógrado de la liberación de GABA mediado por endocannabinoides. **A.** Disposición experimental. La estimulación de una interneurona presináptica produce liberación de GABA en una neurona piramidal postsináptica. **B.** Las corrientes postsinápticas inhibidoras producidas por la sinapsis inhibidora (control) tienen una amplitud reducida luego de una despolarización breve de la neurona postsináptica. Esta reducción en la corriente postsináptica inhibidora se debe a que se libera menos GABA desde la interneurona presináptica. **C.** La reducción en la amplitud de la corriente postsináptica inhibidora producida por la despolarización postsináptica dura algunos segundos y está mediada por endocannabinoides, porque es impedida por el antagonista de los receptores de endocannabinoides rimonabante. (B, C, tomados de Ohno-Shosaku y col., 2001.)

Todas las acciones conocidas del NO están mediadas en el interior de sus células diana; por esta razón, a menudo se lo considera un segundo mensajero más que un neurotransmisor. Algunas de estas acciones del NO se deben a la activación de la enzima guanilil ciclasa, la cual luego produce el segundo mensajero cGMP en el interior de las células diana (véase cap. 7). Otras acciones del NO son el resultado de la modificación covalente de las proteínas diana a través de nitrosilación, el agregado de un grupo nitrilo a aminoácidos seleccionados en el interior de proteínas. El NO se degrada espontáneamen-

Fig. 6-18. Síntesis, liberación y terminación del NO.

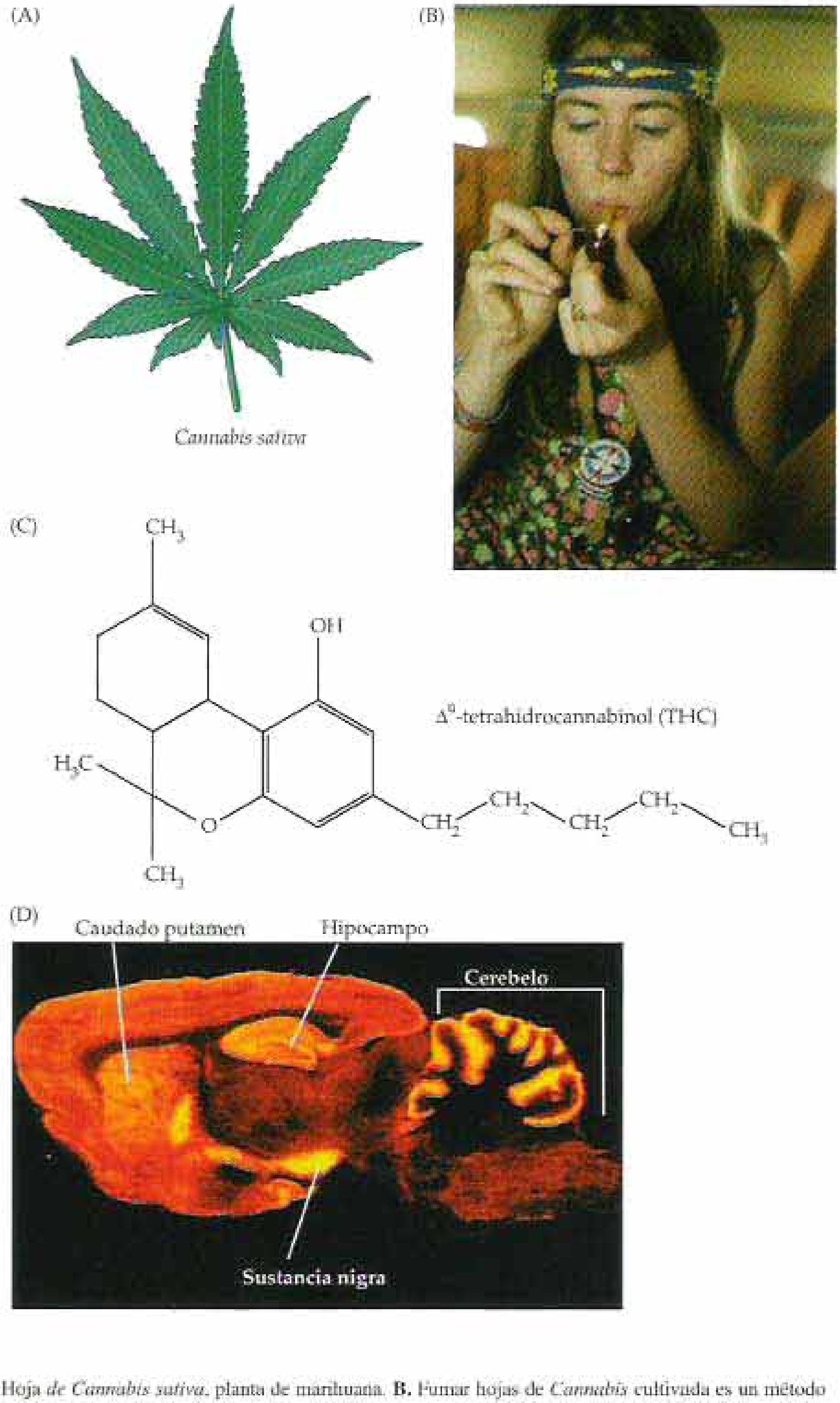

Otros órganos diana
Óxido nítrico
Guanilil ciclasa
Arginina
COO^-
NH
NH_3^+—CH—CH_2—CH_2—CH_2—NH—C—NH_2
NO sintasa
Óxido nítrico
GTP
cGMP
O_2
Varios óxidos de nitrógeno
+
Citrulina
COO^-
O
NH_3^+—CH—CH_2—CH_2—CH_2—NH—C—NH_2
Protein-cinasa G

Recuadro F

La marihuana y el encéfalo

El uso medicinal de la planta de la marihuana, *Cannabis sativa* (fig. A), se remonta a miles de años. Las antiguas civilizaciones –que incluyen tanto la sociedad griega como la romana en Europa, y a las culturas hindú y china en Asia– sabían que esta planta era capaz de producir relajación, euforia y algunas otras acciones psicofarmacológicas. En épocas más recientes, el uso medicinal de la marihuana en su mayor parte ha desaparecido (aunque sigue siendo útil para aliviar los síntomas de pacientes oncológicos terminales); el uso recreativo de la marihuana (fig. B) se ha vuelto tan popular que algunas sociedades han despenalizado su uso.

La comprensión de los mecanismos encefálicos que subyacen a las acciones de la marihuana progresó con el descubrimiento de que un cannabinoide, Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC; fig. C), es el componente activo de la marihuana. El hallazgo condujo al desarrollo de derivados sintéticos, como WIN55. 212-2 y rimonabante (véase fig. 6-16), que han servido como herramientas útiles para sondear las acciones encefálicas de THC. Es de particular interés el hecho de que los receptores para estos cannabinoides existan en el encéfalo, muestren variaciones regionales pronunciadas en su distribución y sean especialmente ricas las áreas encefálicas –como la sustancia nigra y el caudado putamen– que han sido relacionadas con el abuso de drogas (fig. D). La presencia de estos receptores encefálicos para cannabinoides condujo a su vez a una investigación de los compuestos cannabinoides endógenos en el encéfalo, que culminó en el descubrimiento de los endocannabinoides como 2-AG y anandamida (véase fig. 6-16).



A. Hoja de *Cannabis sativa*, planta de marihuana. **B.** Fumar hojas de *Cannabis* cultivada es un método popular para lograr los efectos euforizantes de la marihuana. **C.** Estructura de THC (Δ^9-tetrahidrocannabinol), el ingrediente activo de la marihuana. **D.** Distribución de los receptores encefálicos CB1, visualizados por examen de la fijación de CP-55,940, un ligando del receptor CB1. (B fotografía © Henry Diltz/Corbis; C, tomado de Iversen, 2003; D, cortesía de M. Herkenham, NIMH.)

(continúa)

Recuadro F *(cont.)*

La marihuana y el encéfalo

Este descubrimiento fue paralelo a la identificación de los péptidos opioides endógenos, que fueron el resultado de la búsqueda de compuestos endógenos similares a la morfina en el encéfalo (véase texto y cuadro 6-2).

Dado que el THC interactúa con receptores encefálicos de endocannabinoides, sobre todo el receptor CB1, es probable que estas acciones sean responsables de las consecuencias conductuales del consumo de marihuana. En efecto, muchos de los efectos bien documentados de la marihuana son compatibles con la distribución y las acciones de los receptores CB1 en el encéfalo. Por ejemplo, los efectos de la marihuana sobre la percepción podrían deberse a los receptores CB1 en la neocorteza; los efectos sobre el control psicomotor, a los receptores de endocannabinoides en los ganglios basales y el cerebelo; los efectos sobre la memoria a corto plazo, a receptores de cannabinoides en el hipocampo; y los efectos bien conocidos de la marihuana como estimulante del apetito, a las acciones hipotalámicas. Aunque aún se están gestando conexiones formales entre estas consecuencias conductuales de la marihuana y los mecanismos encefálicos subyacentes, algunos estudios de las acciones de esta droga han arrojado una comprensión fundamental de los mecanismos sinápticos básicos, que prometen dilucidar mejor el modo de acción de una de las drogas más populares en todo el mundo.

Bibliografía

Adams, A. R. (1941) Marihuana. Harvey Lect. 37: 168-168.

Freund, T. F., I. Katona y D. Piomelli (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol. Rev. 83: 1017-1066.

Gerdeman, G. L., J. G. Partridge, C. R. Lupica y D. M. Lovinger (2003) It could be habit forming: Drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. Trends Neurosci. 26: 184-192.

Iversen, L. (2003) Cannabis and the brain. Brain 126: 1252-1270.

Mechoulam, R. (1970) Marihuana chemistry. Science 168: 1159-1166.

te al reaccionar con oxígeno para producir óxidos de nitrógeno inactivos. Como resultado, las señales de NO duran sólo un período breve, del orden de segundos o menos. La señalización del NO evidentemente regula distintas sinapsis que también emplean neurotransmisores convencionales; hasta ahora, las terminaciones presinápticas que liberan glutamato constituyen el punto diana mejor estudiado del NO en el sistema nervioso central. El NO también puede estar involucrado en algunas enfermedades neurológicas. Por ejemplo, se ha propuesto que el desequilibrio entre la generación de óxido nítrico y superóxido subyace a algunas enfermedades neurodegenerativas.

Resumen

Las complejas operaciones sinápticas que ocurren en los circuitos neurales de todo el encéfalo surgen por la acción de gran cantidad de neurotransmisores, los cuales actúan sobre una cantidad incluso mayor de receptores postsinápticos de neurotransmisores. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del encéfalo, mientras que GABA y glicina son los principales neurotransmisores inhibidores. Las acciones de estos neurotransmisores de molécula pequeña en los casos típicos son más rápidas que las de los neuropéptidos. Por lo tanto, los neurotransmisores de molécula pequeña median la transmisión sináptica cuando es esencial una respuesta rápida, mientras que los transmisores neuropeptídicos, así como las aminas biógenas y algunos neurotransmisores de molécula pequeña, tienden a modular la actividad en curso en el encéfalo o en los tejidos diana periféricos de una forma más gradual y continua. Se han desarrollado dos familias bien diferentes de receptores de neurotransmisores que llevan a cabo las acciones de señalización postsináptico de los neurotransmisores. Los canales iónicos ionotrópicos o con puerta de ligando combinan el receptor para neurotransmisores y el canal iónico en una entidad molecular, y por lo tanto dan origen a respuestas eléctricas postsinápticas rápidas. Los receptores metabotrópicos regulan la actividad de los canales iónicos postsinápticos de modo indirecto, habitualmente a través de proteínas G, e inducen respuestas eléctricas más lentas y más duraderas. Los receptores metabotrópicos son especialmente importantes para regular el comportamiento, y los fármacos dirigidos a estos receptores han sido valiosos en la clínica para el tratamiento de una amplia gama de trastornos conductuales. La respuesta postsináptica en una sinapsis dada está determinada por la combinación de subtipos de receptores, subtipos de proteínas G y canales iónicos que son expresados en la célula postsináptica. Dado que cada una de estas características puede variar tanto en cada neurona como entre ellas, es posible una tremenda diversidad de efectos mediados por transmisores. Los fármacos que influyen en las acciones de los transmisores tienen una enorme importancia en el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en un amplio espectro de otros problemas médicos.

Lecturas adicionales

Revisiones

Barnes, N. M. y T. Sharp (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharm. 38: 1083-1152.

Bourin, M., G. B. Baker y J. Bradwein (1998) Neurobiology of panic disorder. J. Psychosomatic Res. 44: 163-180.

Burnstock, G. (1999) Current status of purinergic signalling in the nervous system. Prog. Brain Res. 120: 3-10.

Carlsson, A. (1987) Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. Annu. Rev. Neurosci. 10: 19-40.

Changeux, J.-P. (1993) Chemical signaling in the brain. Sci. Amer. 269 (May): 58-62.

Civelli, O. (1998) Functional genomics: The search for novel neurotransmitters and neuropeptides. FEBS Letters 430: 55-58.

Fredholm, B. B. (1995) Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. Pharmacol. Toxicol. 76: 93-101.

Freund, T. F., I. Katona y D. Piomelli (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev. 83: 1017-1066.

Hokfelt, T. D. y otros 10 (1987) Coexistence of peptides with classical neurotransmitters. Experientia Suppl. 56: 154-179.

Hyland, K. (1999) Neurochemistry and defects of biogenic amine neurotransmitter metabolism. J. Inher. Metab. Dis. 22: 353-363.

Inestrossa, N. C. y A. Perelman (1989) Distribution and anchoring of molecular forms of acetylcholinesterase. Trends Pharmacol. Sci. 10: 325-329.

Iversen, L. (2003) Cannabis and the brain. Brain 126: 1252-1270.

Koob, G. F., P. P. Sanna y F. E. Bloom (1998) Neuroscience of addiction. Neuron 21: 467-476.

Kupfermann, L. (1991) Functional studies of cotransmission. Physiol. Rev. 71: 683-732.

Laube, B., G. Maksay, R. Schemm y H. Betz (2002) Modulation of glycine receptor function: A novel approach for therapeutic intervention at inhibitory synapses? Trends Pharmacol Sci. 23: 519-527.

Lovinger, D. M. (1999) 5-HT3 receptors and the neural actions of alcohols: An increasingly exciting topic. Neurochem. Internat. 35: 125-30.

Mackenzie, A. B., A. Surprenant y R. A. North (1999) Functional and molecular diversity of purinergic ion channel receptors. Ann. NY Acad. Sci. 868: 716-729.

Masson, J., C. Sagn, M. Hamon y S. E. Mestikawy (1999) Neurotransmitter transporters in the central nervous system. Pharmacol. Rev. 51: 439-464.

Meldrum, B. y J. Garthwaite (1990) Glutamate neurotoxicity may underlie slowly progressive degenerative diseases such as Huntington's Disease and Alzheimer's Disease. Trends Pharmacol. Sci. 11: 379-387.

Nakanishi, S. (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implication for brain function. Science 258: 597-603.

Perry, E., M. Walker, J. Grace y R. Perry (1999) Acetylcholine in mind: A neurotransmitter correlate of consciousness? Trends Neurosci. 22: 273-280.

Pierce, K. L., R. T. Premont y R. J. Lefkowitz (2002) Seven-transmembrane receptors. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 3: 639-650.

Schwartz, J. C., J. M. Arrang, M. Garbarg, H. Pollard y M. Ruat (1991) Histaminergic transmission in the mammalian brain. Physiol. Rev. 71: 1-51.

Schwartz, M. W., S. C. Woods, D. Porte (h.), R. J. Seeley y D. G. Baskin (2000) Central nervous system control of food intake. Nature 404: 661-671.

Stamler, J. S., E. J. Toone, S. A. Lipton y N. J. Sucher (1997) (S)NO Signals: Translocation, regulation, and a consensus motif. Neuron 18: 691-696.

Tucek, S., J. Ricny y V. Dolezal (1990) Advances in the biology of cholinergic neurons. Adv. Neurol. 51: 109-115.

Webb, T. E. y E. A. Barnard (1999) Molecular biology of P2Y receptors expressed in the nervous system. Prog. Brain Res. 120: 23-31.

Wilson, R. I. y R. A. Nicoll (2002) Endocannabinoid signaling in the brain. Science 296: 678-682.

Articulos originales importantes

Brenowitz, S. D. y W. G. Regehr (2003) Calcium dependence of retrograde inhibition by endocannabinoids at synapses onto Purkinje cells. J. Neurosci. 23: 6373-6384.

Chavas, J. y A. Marty (2003) Coexistence of excitatory and inhibitory GABA synapses in the cerebellar interneuron network. J. Neurosci. 23: 2019-2031.

Chen, Z. P., A. Levy y S. L. Lightman (1995) Nucleotides as extracellular signalling molecules. J. Neuroendocrinol. 7: 83-96.

Curtis, D. R., J. W. Phillis y J. C. Watkins (1959) Chemical excitation of spinal neurons. Nature 183: 611-612.

Dale, H. H., W. Feldberg y M. Vogt (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J. Physiol. 86: 353-380.

Davies, P. A. y otros 6 (1999) The 5-HT3B subunit is a major determinant of serotoninreceptor function. Nature 397: 359-363.

Gomeza, J. y otros 6 (2003) Inactivation of the glycine transporter 1 gene discloses vital role of glial glycine uptake in glycinergic inhibition. Neuron 40: 785-796.

Gu, J. G. y A. B. Macdermott (1997) Activation of ATP P2X receptors elicits glutamate release from sensory neuron synapses. Nature 389: 749-753.

Hokfelt, T., O. Johansson, A. Ljungdahl, J. M. Lundberg And M. Schultzberg (1980) Peptidergic neurons. Nature 284: 515-521.

Hollmann, M., C. Maron y S. Heinemann (1994) N-glycosylation site taging suggests a three transmembrane domain topology for the glutamate receptor GluR1. Neuron 13: 1331-1343.

Hughes, J., T. W. Smith, H. W. Kosterlitz L. A. Fothergill. B. A. Morgan And H. R Morris (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 258: 577-580.

Kaupmann, K. y otros 10 (1997) Expression cloning of GABAb) receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. Nature 386: 239-246.

Kreitzer, A. C. y W. G. Regehr (2001) Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. Neuron 29: 717-727.

Ledent, C. y otros 9 (1997) Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. Nature 388: 674-678.

Naveilhan, P. y otros 10 (1999) Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide Y Y2 receptor. Nature Med. 5: 1188-1193.

Ohno-Shosaku, T., T. Maejima, y M. Kano (2001) Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. Neuron 29: 729-738.

Rosenmund, C., Y. Stern-Bach y C. F. Stevens (1998) The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. Science: 280: 1596-1599.

Thomas, S. A. y R. D. Palmiter (1995) Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. Nature 374: 640-643.

Unwin, N. (1995) Acetylcholine receptor channels imaged in the open state. Nature 373: 37-43.

Wang, Y.M, y otros 8 (1997) Knockout of the vesicular monoamine transporter 2 gene results in neonatal death and supersensitivity to cocaine and amphetamine. Neuron 19: 1285-1296.

Libros

Bradford, H. F. (1986) *Chemical Neurobiology*. New York: W. H. Freeman.

Cooper, J. R., F. E. Bloom y R. H. Roth (2003) *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press.

Feldman, R. S., J. S. Meyer y L. F. Quenzer (1997) *Principles of Neuropharmacology*, 2ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Hall, Z. (1992) *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

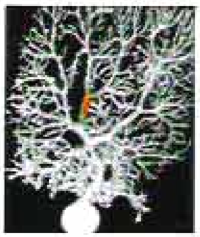
Hille, B. (2002) *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Mycek, M. J., R. A. Harvey y P. C. Champe (2000) *Pharmacology*, 2ª ed. Philadelphia, New York: Lippincott/Williams and Wilkins Publishers.

Nicholls, D. G. (1994) *Proteins, Transmitters, and Synapses*. Boston: Blackwell Scientific.

Siegel, G.J., B. W. Agranoff, R. W. Albers, S. K. Fisher y M. D. Uhler (1999) *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Capítulo 7



Señalización molecular en el interior de las neuronas

pectos generales

Como se aprecia en los capítulos anteriores, los mecanismos de señaliza-
n eléctricas y químicas hacen posible que una célula nerviosa reciba infor-
ión y la transmita a otra. Este capítulo enfoca los acontecimientos que ocu-
en el interior de las neuronas y otras células que son desencadenados por
nteracción de una señal química con su receptor. El procesamiento intrace-
r comienza en general cuando las señales químicas extracelulares, como los
rotransmisores, las hormonas y los factores tróficos, se unen a receptores
ecíficos localizados sobre la superficie o en el interior del citoplasma o del
leo de las células diana. Esta unión activa los receptores y al hacerlo esti-
a cascadas de reacciones intracelulares que comprenden proteínas fijadoras
GTP, moléculas de segundos mensajeros, proteincinasas, canales iónicos y
chas otras proteínas efectoras cuya modulación modifica transitoriamente el
do fisiológico de la célula diana. Estas mismas vías de transducción de se-
s intracelulares también pueden producir cambios duraderos al alterar la
scripción de genes, afectando así la composición proteica de las células dia-
le forma más o menos permanente. La gran cantidad de componentes invo-
ados en las vías de señalización intracelular posibilita un control temporal
pacial preciso sobre la función de las neuronas individuales y, por esa vía,
oordinación de la actividad eléctrica y química en las poblaciones de neu-
as relacionadas que comprenden circuitos y sistemas neurales.

rategias de señalización molecular

La comunicación química coordina el comportamiento de las células nervio-
y gliales individuales en los procesos fisiológicos que varían desde la dife-
iación neural hasta el aprendizaje de la memoria. En efecto, la señalización
ecular finalmente media y modula todas las funciones encefálicas. Para lle-
a cabo esta comunicación, se ha desarrollado una serie de vías de señaliza-
química extraordinariamente diversas y complejas. Los capítulos anteriores
descrito con cierto detalle los mecanismos de señalización eléctrica por me-
de los cuales las neuronas generan potenciales de acción para la conducción
información. Esos capítulos también describieron la transmisión sináptica,
forma especial de señalización química que transfiere información de una
rona a otra. La señalización química, sin embargo, no está limitada a las si-
sis (fig. 7-1A). Otras formas bien caracterizadas de comunicación química
la señalización **paracrina**, cuya acción es más amplia que la transmisión si-
ica y comprende la secreción de señales químicas en un grupo de células
a cercanas, y la señalización **endocrina**, que se refiere a la secreción de hor-
as en el torrente sanguíneo desde donde pueden alcanzar puntos diana de to-
l cuerpo.

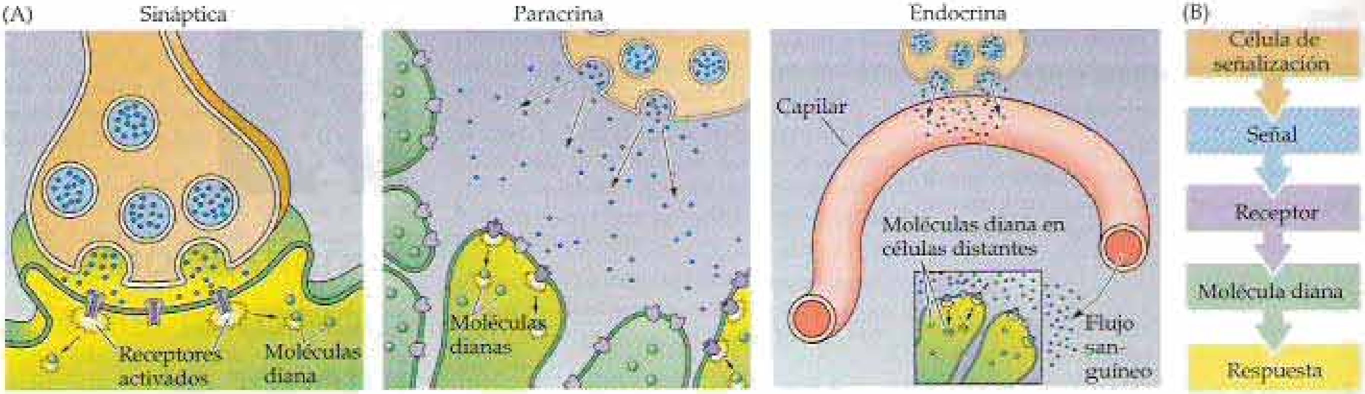


Fig. 7-1. Mecanismos de señalización química. **A.** Las formas de comunicación química incluyen transmisión sináptica, señalización paracrina y señalización endocrina. **B.** Los componentes esenciales de la señalización química son: células que inician el proceso al liberar moléculas de señalización; receptores específicos sobre las células diana; moléculas diana segundos mensajeros y respuestas celulares ulteriores.

La señalización química de cualquier tipo requiere tres componentes: una *señal* molecular que transmite información de una célula a otra, una molécula *receptora* que transduce la información proporcionada por la señal y una molécula *diana* que media la respuesta celular (fig. 7-1B). La parte de este proceso que tiene lugar dentro de los límites de la célula diana se denomina **transducción de señales intracelulares**. Un buen ejemplo de transducción en el contexto de la comunicación *intercelular* es la secuencia de acontecimientos desencadenada por la transmisión sináptica química (véase cap. 5): los neurotransmisores son la señal, los receptores del neurotransmisor son el receptor transductor y la molécula diana es un canal iónico que se altera y produce la respuesta eléctrica de la célula postsináptica. En muchos casos la transmisión sináptica activa vías *intracelulares* adicionales que tienen distintas consecuencias funcionales. Por ejemplo, la unión del neurotransmisor noradrenalina a su receptor activa proteínas fijadoras de GTP, lo que produce segundos mensajeros en el interior de la célula diana postsináptica, activa cascadas enzimáticas y finalmente modifica las propiedades químicas de numerosas moléculas diana en el interior de la célula afectada.

Una ventaja general de la señalización química en los contextos intercelular e intracelular es la **amplificación de señales**. La amplificación se desarrolla porque las reacciones de señalización individuales pueden generar un número mucho mayor de productos moleculares que el de moléculas que inician la reacción. En el caso de la señalización por noradrenalina, por ejemplo, una sola molécula de noradrenalina que se une a su receptor puede generar muchos miles de moléculas de segundo mensajero (como AMP cíclico), lo que da una amplificación de decenas de miles de fosfatos transferidos a las proteínas diana (fig. 7-2). Una amplificación similar tiene lugar en todas las vías de traducción de señales. Como los procesos de transducción a menudo están mediados por un conjunto secuencial de reacciones enzimáticas, cada una con su propio factor de amplificación, una pequeña cantidad de moléculas de señal finalmente puede activar una cantidad muy grande de moléculas diana. Esta amplificación garantiza que la respuesta fisiológica se produzca frente a otras influencias que potencialmente la contrarrestan.

Otra razón para estos esquemas de transducción de señales complejas es la posibilidad del control preciso del comportamiento celular en una amplia gama de circunstancias. Algunas interacciones moleculares transfieren la información rápidamente, mientras que otras son más lentas y duran más. Por ejemplo, las cascadas de señalización asociadas con la transmisión sináptica

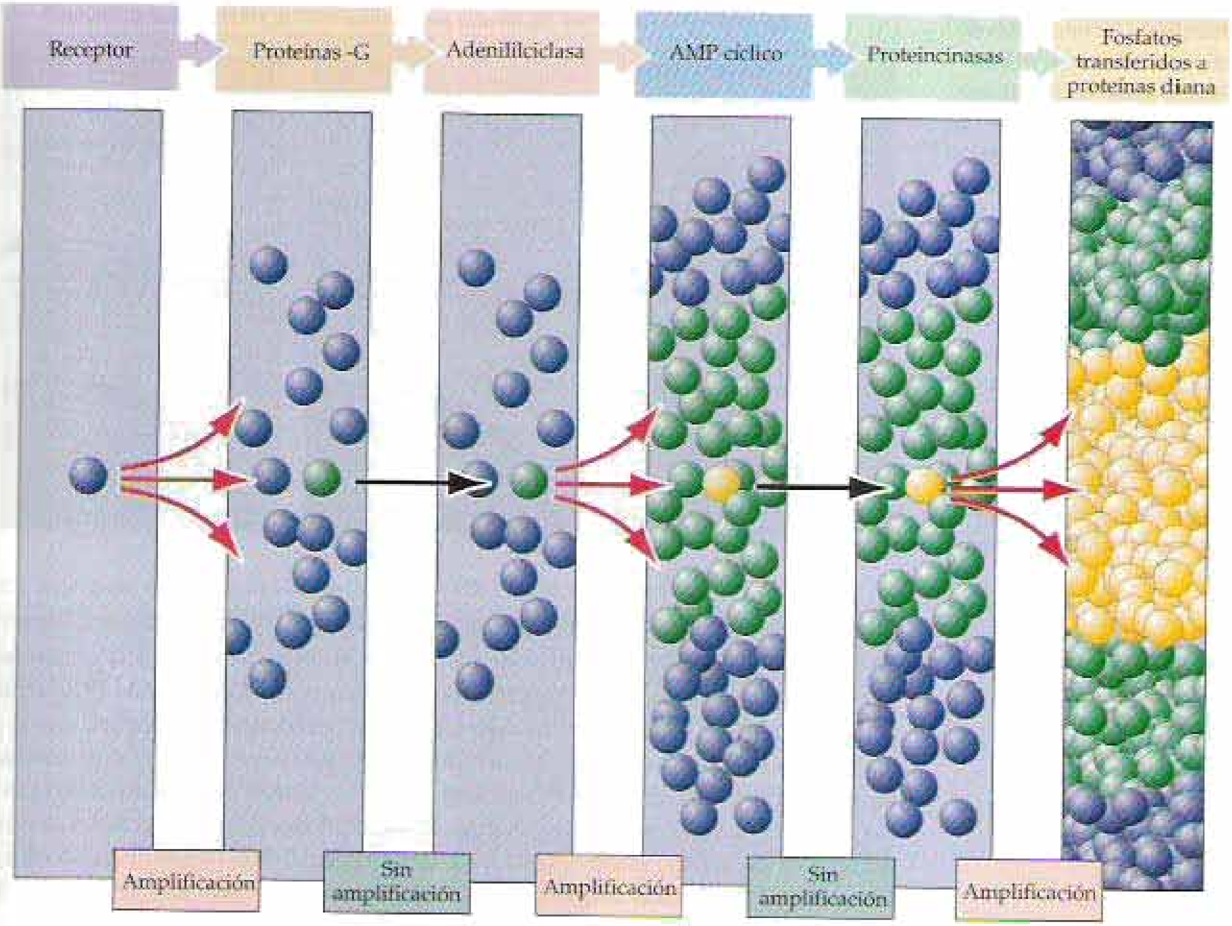


Fig. 7-2. Amplificación en las vías de transducción de señales. La activación de un único receptor por una molécula de señalización, como el neurotransmisor noradrenalina, puede conducir a la activación de numerosas células en el interior de las proteínas G. Estas proteínas activadas pueden unirse a otras moléculas de señalización, como la enzima adenililciclasa. Cada molécula de enzima activada genera gran cantidad de moléculas de cAMP. El cAMP se une a otra familia de enzimas, las proteincinasas y las activa. Estas enzimas pueden entonces fosforilar muchas proteínas diana. Aunque no todos los pasos de esta vía de señalización comprenden una amplificación, globalmente la cascada produce un aumento tremendo en la potencia de la señal inicial.

en las uniones neuromusculares le permiten a una persona responder rápidamente a las señales cambiantes, como la trayectoria de una pelota arrojada, mientras que las respuestas más lentas desencadenadas por las hormonas de la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) secretadas durante un juego de competencia produce efectos más lentos (y más duraderos) sobre el metabolismo muscular (véase cap. 20) y el estado emocional (véase cap. 29). Para codificar información que varía tan ampliamente en el tiempo, la concentración de las moléculas de señalización pertinentes debe estar cuidadosamente controlada. Por un lado, la concentración de toda molécula de señalización en el interior de la cascada de señalización debe retornar a los valores subliminales antes de la llegada del otro estímulo. Por otro lado, el mantenimiento de los intermediarios en una vía de señalización activada es fundamental para una respuesta sostenida. La presencia de múltiples niveles de interacciones moleculares facilita el cronometrado intrincado de estos acontecimientos.

Activación de las vías de señalización

Los componentes moleculares de estas vías de transducción de señales siempre son activados por una molécula de señalización química. Estas moléculas de señalización pueden agruparse en tres clases: **moléculas de señalización impermeables a la célula, permeables a la célula** y **asociadas a la célula** (fig. 7-3). Las dos primeras clases son moléculas secretadas y por lo

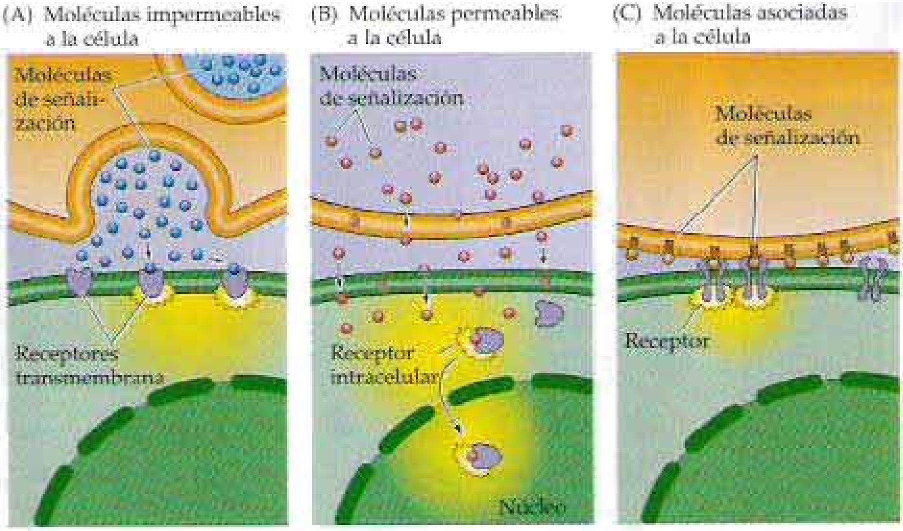

(A) Moléculas impermeables a la célula
(B) Moléculas permeables a la célula
(C) Moléculas asociadas a la célula
Moléculas de señalización
Receptores transmembrana
Moléculas de señalización
Receptor intracelular
Núcleo
Moléculas de señalización
Receptor

Fig. 7-3. Tres clases de moléculas de señalización. **A.** Las moléculas impermeables a la célula, como neurotransmisores, no pueden atravesar fácilmente la membrana plasmática de la célula diana y deben unirse a la porción extracelular de las proteínas receptoras transmembrana. **B.** Las moléculas permeables a la célula pueden atravesar la membrana plasmática y unirse a receptores en el citoplasma o el núcleo de las células diana. **C.** Las moléculas asociadas a células se presentan sobre la superficie extracelular de la membrana plasmática. Estas señales activan receptores sobre las células diana sólo si están directamente adyacentes a la célula de señalización.

tanto pueden actuar sobre células diana alejadas del sitio de síntesis o liberación de la señal. Las moléculas de señalización impermeables a la célula se caracterizan por unirse a receptores asociados con las membranas celulares. En la actualidad, se han identificado cientos de moléculas secretadas, que incluyen los neurotransmisores analizados en el capítulo 6, así como proteínas como factores neurotróficos (véase cap. 22) y hormonas peptídicas como glucagón, insulina y distintas hormonas de la reproducción. En general, estas moléculas de señalización son de vida corta, porque son metabolizadas rápidamente o porque son internalizadas mediante endocitosis una vez unidas a sus receptores.

Las moléculas de señalización permeables a la célula pueden atravesar la membrana plasmática para actuar directamente sobre receptores que se encuentran en el interior de la célula. Los ejemplos incluyen muchas hormonas esteroideas (glucocorticoides, estradiol y testosterona) y tiroideas (tiroxina), y los retinoides. Estas moléculas de señalización son relativamente insolubles en soluciones acuosas y a menudo son transportadas en la sangre y otros líquidos extracelulares unidas a proteínas transportadoras específicas. De esta forma, pueden persistir en el torrente sanguíneo durante horas o incluso días.

Las moléculas del tercer grupo, las moléculas de señalización asociadas a la célula, se disponen sobre la superficie extracelular de la membrana plasmática. En consecuencia, sólo actúan sobre otras células cuando éstas se encuentran en contacto físico con la célula que transporta estas señales. Los ejemplos incluyen proteínas como las integrinas y moléculas de adhesión a células nerviosas (NCAM) que influyen en el crecimiento axónico (véase cap. 22). Las moléculas de señalización ligadas a la membrana ofrecen más dificultades para su estudio, pero indudablemente son importantes para el desarrollo neuronal y otras circunstancias en donde el contacto físico entre las células proporciona información acerca de la identidad celular.

Tipos de receptores

Cualquiera sea la naturaleza de la señal de iniciación, las respuestas celulares están determinadas por la presencia de receptores a los que se unen específicamente a las moléculas de señalización. La unión de las moléculas señal

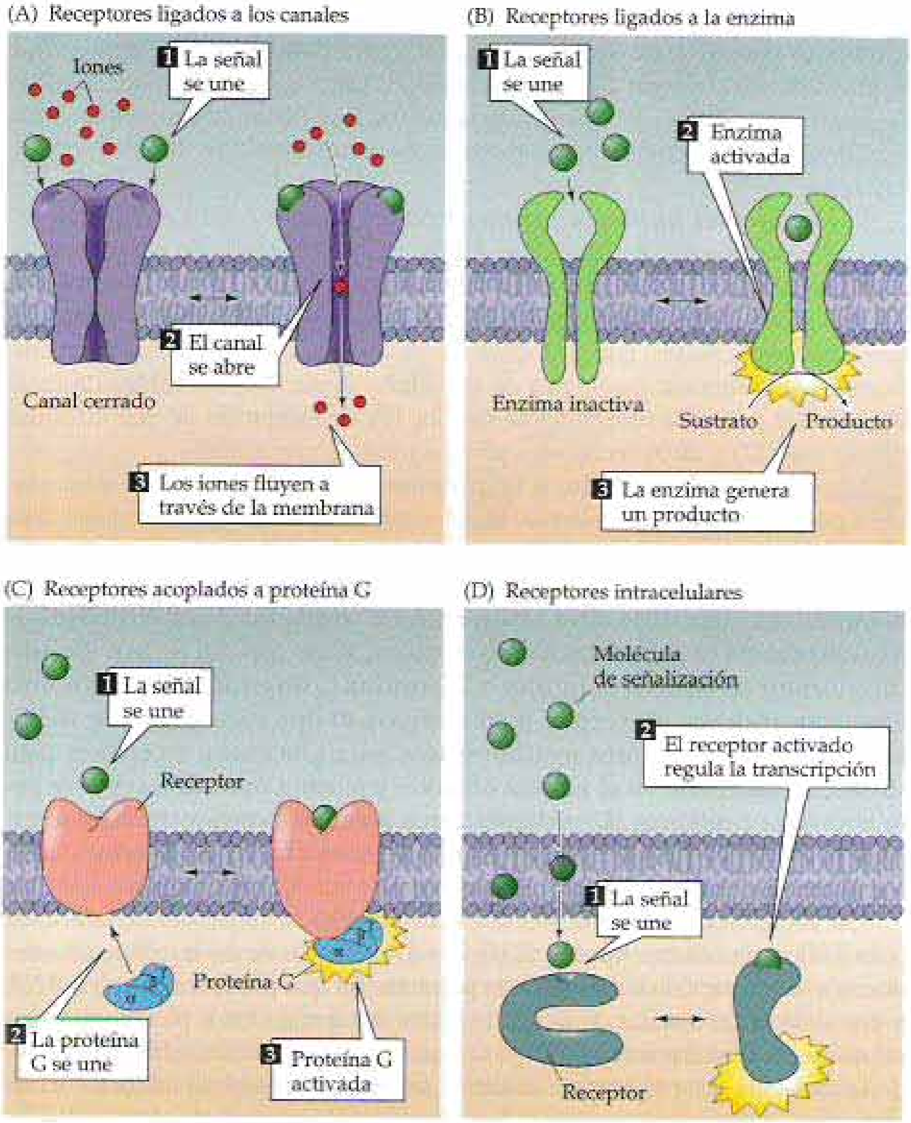

(A) Receptores ligados a los canales
Iones
1 La señal se une
2 El canal se abre
Canal cerrado
3 Los iones fluyen a través de la membrana
(B) Receptores ligados a la enzima
1 La señal se une
2 Enzima activada
Enzima inactiva
Sustrato
Producto
3 La enzima genera un producto
(C) Receptores acoplados a proteína G
1 La señal se une
Receptor
Proteína G
2 La proteína G se une
3 Proteína G activada
(D) Receptores intracelulares
Molécula de señalización
2 El receptor activado regula la transcripción
1 La señal se une
Receptor

Fig. 7-4. Categorías de receptores celulares. Las moléculas de señalización impermeables a la membrana pueden unirse a receptores ligados a los canales (**A**), receptores ligados a enzimas (**B**) o receptores acoplados a proteínas G (**C**) y activarlos. Las moléculas de señalización permeables a la membrana activan receptores intracelulares (**D**).

produce un cambio conformacional en el receptor, el que entonces desencadena la cascada ulterior de señalización en el interior de la célula afectada. Dado que las señales químicas pueden actuar en la membrana plasmática o en el citoplasma (o el núcleo) de la célula diana, no es sorprendente que los receptores se encuentren en realidad a ambos lados de la membrana plasmática. Los receptores para las moléculas de señalización impermeables son proteínas de expansión de la membrana. El dominio extracelular de estos receptores contiene el sitio de unión para la señal, mientras que el dominio intracelular activa las cascadas de señalización intracelulares una vez que se une la señal. Se ha identificado una gran cantidad de estos receptores, los cuales han sido agrupados en familias definidas por el mecanismo utilizado para transducir la unión de señales en una respuesta celular (fig. 7-4).

Los **receptores ligados a los canales** (también denominados canales iónicos con puerta de ligando) tienen funciones de receptor y transductor como parte de la misma molécula proteica. La interacción entre la señal química y el sitio de fijación del receptor produce la apertura o el cierre de un poro del canal iónico en otra parte de la misma molécula. El flujo iónico resultante cambia el potencial de membrana de la célula diana y, en algunos casos, también puede conducir a la entrada de iones Ca^{2+} que sirven como señal de segundo mensajero en el interior de la célula. Son buenos ejemplos de estos receptores los receptores ionotrópicos de neurotransmisores descritos en los capítulos 5 y 6.

Los **receptores ligados a enzimas** también tienen un sitio de fijación extracelular para las señales químicas. El dominio intracelular de estos receptores es una enzima cuya actividad catalítica está regulada por la unión de una señal extracelular. La gran mayoría de estos receptores son **proteincinasas**, a menudo tirosincinasas, que fosforilan las proteínas diana intracelulares, modificando así la función fisiológica de las células diana. Son miembros destacables de este grupo de receptores la familia Trk de receptores de neurotrofinas (véase cap. 22) y otros receptores para factores de crecimiento.

Los **receptores acoplados a la proteína G** regulan reacciones intracelulares por un mecanismo indirecto que comprende una molécula transductora intermedia, denominada **proteínas de fijación al GTP** (o **proteínas G**). Como todos estos receptores comparten la característica estructural de atravesar la membrana plasmática siete veces, también se los denomina receptores 7-transmembrana (o receptores metabotrópicos; véase cap. 5). Se han identificado cientos de receptores ligados a la proteína G diferentes. Ejemplos bien conocidos incluyen el receptor β-adrenérgico, el tipo muscarínico de receptor colinérgico, receptores metabotrópicos para glutamato, receptores para sustancias odoríferas en el sistema olfatorio y muchos tipos de receptores para hormonas peptídicas. La rodopsina, una proteína β-transmembrana sensible a la luz de los fotorreceptores retinianos, es otra forma de receptor ligado a la proteína G (véase cap. 10).

Los **receptores intracelulares** son activados por moléculas de señalización permeables a la célula o lipofílicas (fig. 7-4D). Muchos de estos receptores conducen a la activación de cascadas de señalización que producen nuevo mRNA y proteínas en el interior de la célula diana. A menudo estos receptores comprenden una proteína receptora ligada a un complejo proteico inhibidor. Cuando la molécula de señalización se une al receptor, el complejo inhibidor se disocia para exponer un dominio de fijación de DNA sobre el receptor. Entonces esta forma activada del receptor puede moverse hacia el núcleo e interactuar directamente con el DNA nuclear, lo que conduce a una alteración de la transcripción. Algunos receptores intracelulares se localizan fundamentalmente en el citoplasma, mientras que otros están en el núcleo. En cualquier caso, una vez que estos receptores son activados pueden afectar la expresión genética al alterar la transcripción del DNA.

Proteínas G y sus puntos diana moleculares

Tanto los receptores ligados a la proteína G como los receptores ligados a enzima pueden activar cascadas de reacciones bioquímicas que finalmente modifican la función de las proteínas diana. Para ambos tipos de receptores, el acoplamiento entre la activación del receptor y sus efectos ulteriores son las proteínas fijadoras de GTP. Existen dos clases generales de proteínas fijadoras de GTP (fig. 7-5). Las **proteínas G heterotriméricas** están compuestas por tres subunidades distintas (α, β y γ). Existen muchas subunidades α, β y γ diferentes, lo que permite una cantidad asombrosa de permutaciones de proteína G. Independientemente de la composición específica de la proteína G hete-

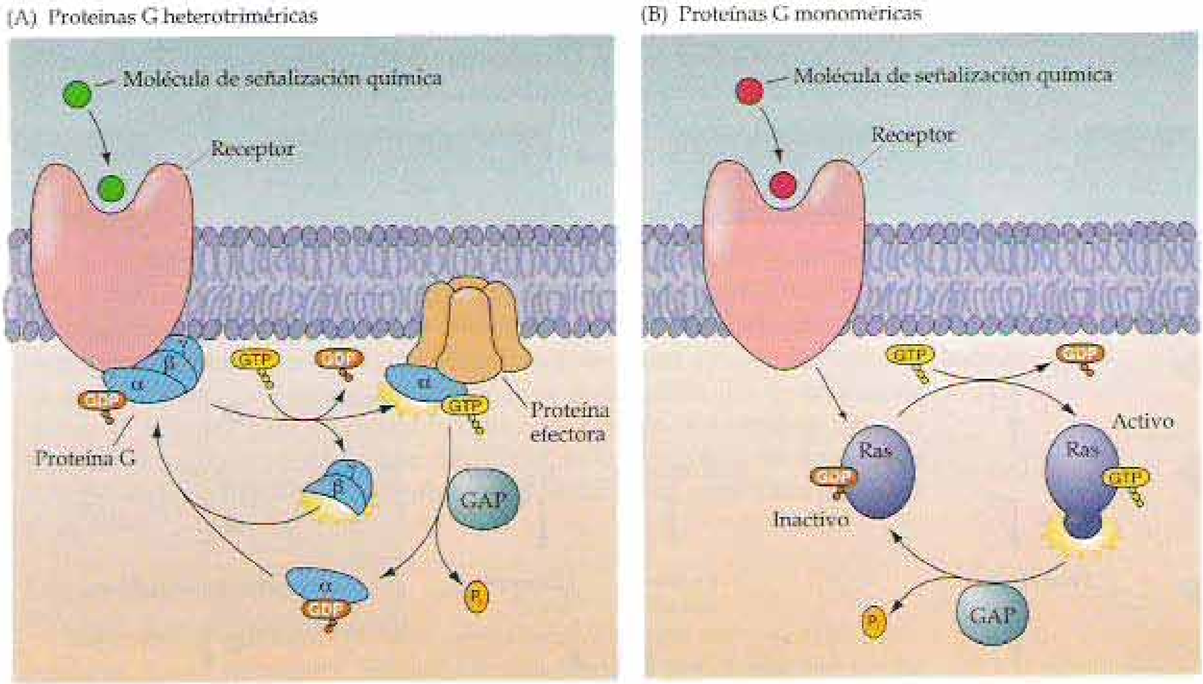

(A) Proteínas G heterotriméricas
Molécula de señalización química
Receptor
γ
β
α
GDP
GTP
GDP
Proteína G
α
GTP
Proteína efectora
γ
β
GAP
α
GDP
P
(B) Proteínas G monoméricas
Molécula de señalización química
Receptor
GTP
GDP
Activo
Ras
GDP
Inactivo
Ras
GTP
P
GAP

Fig. 7-5. Tipos de proteína fijadora de GTP. **A.** Las proteínas G heterotriméricas están compuestas por tres subunidades distintas (α, β y γ). La activación de los receptores produce la unión de la proteína G y hace que la subunidad α cambie GDP por GTP, lo que lleva a una disociación de las subunidades α y βγ. Las acciones biológicas de estas proteínas G son terminadas por hidrólisis de GTP, la cual se incrementa por medio de las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP). **B.** Las proteínas G monoméricas utilizan mecanismos similares para transmitir señales desde los receptores activados de la superficie celular a los puntos diana intracelulares. La unión de GTP estimula las acciones biológicas de estas proteínas G, y su actividad es finalizada por la hidrólisis de GTP, la cual está regulada también por proteínas GAP.

rotrimérica, su subunidad α se fija a nucleótidos de guanina, ya sea GTP o GDP. La fijación de GDP permite entonces que la subunidad α se fije a las subunidades β y γ para formar un trímero inactivo. La fijación de una señal extracelular a un receptor acoplado a la proteína G a su vez permite que la proteína G se fije al receptor y hace que el GDP sea reemplazado por GTP (fig. 7-5A). Cuando el GTP está ligado a la proteína G, la subunidad β se disocia del complejo βγ y activa la proteína G. Luego de la activación, tanto la subunidad α ligada al GTP como el complejo βγ libre pueden unirse a moléculas efectoras corriente abajo que median distintas respuestas en la célula diana.

La segunda clase de proteínas fijadoras de GTP son **proteínas G monoméricas** (también denominadas **proteínas G pequeñas**). Estas GTPasas monoméricas también transmiten señales desde receptores de la superficie celular activados hasta puntos diana intracelulares como el citoesqueleto y el aparato de tráfico de vesículas de la célula. La primera proteína G pequeña fue descubierta en un virus que produce tumores sarcomatosos en la rata y por lo ello se la denominó **ras**. Ras es una molécula que ayuda a regular la diferenciación y proliferación celular al transmitir señales desde las cinasas de los receptores hasta el núcleo; la forma viral de la ras es defectuosa, lo que explica la capacidad del virus para producir proliferación celular descontrolada que conduce a los tumores. Desde entonces, se han identificado gran cantidad de GTPasas pequeñas que pueden dividirse en cinco subfamilias diferentes con diferentes funciones. Por ejemplo, algunas participan en el tráfico de vesículas en la terminación presináptica o en otro sitio de la neurona, mientras que otras desempeñan un rol central en el tráfico de proteínas y RNA hacia el núcleo y desde él.

La terminación de la señalización por las proteínas G heterotriméricas y monoméricas está determinada por la hidrólisis de GTP a GDP. La velocidad de la hidrólisis de GTP es una propiedad importante de una proteína G parti-

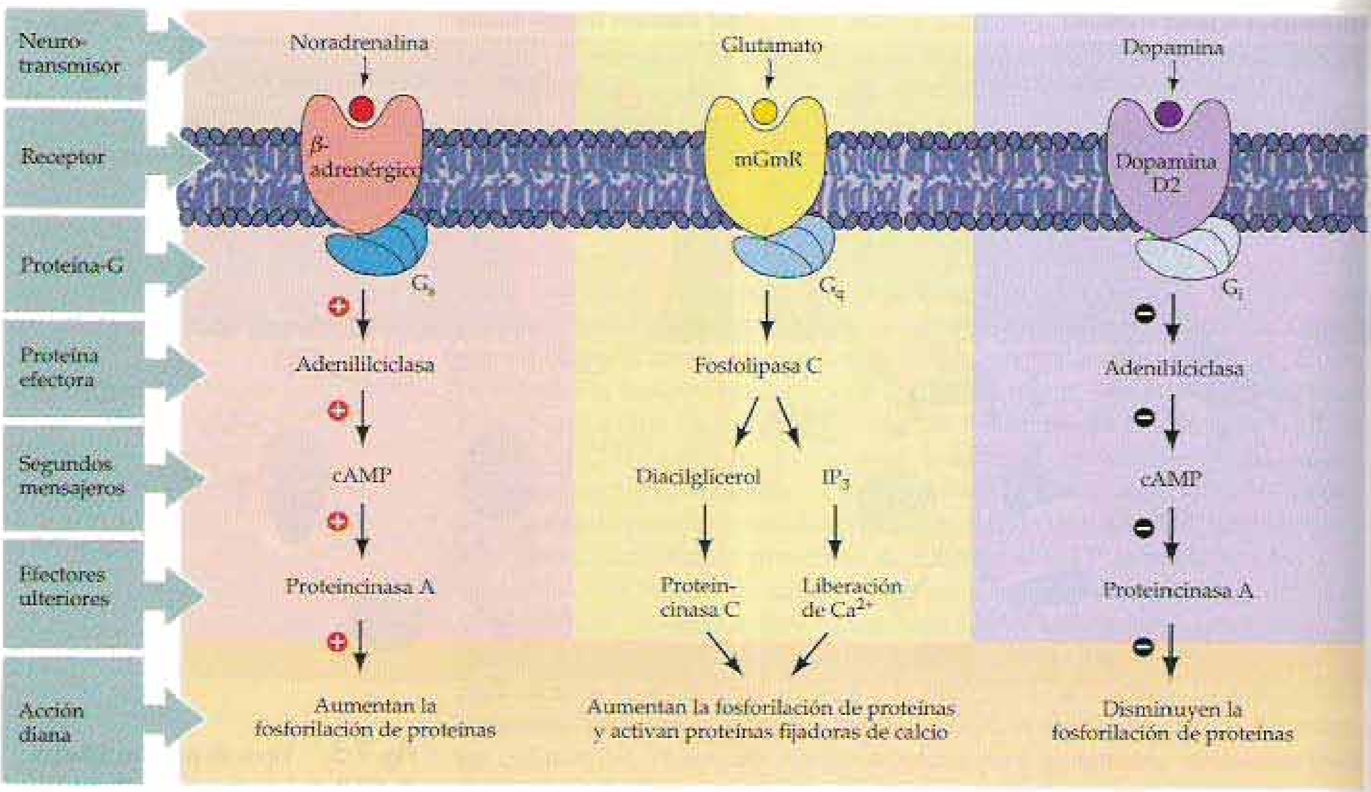

Neurotransmisor
Receptor
Proteína-G
Proteína efectora
Segundos mensajeros
Efectores ulteriores
Acción diana
Noradrenalina
β-adrenérgico
G_s
Adenililciclasa
cAMP
Proteincinasa A
Aumentan la fosforilación de proteínas
Glutamato
mGmR
G_q
Fosfolipasa C
Diacilglicerol
IP_3
Protein-cinasa C
Liberación de Ca^{2+}
Aumentan la fosforilación de proteínas y activan proteínas fijadoras de calcio
Dopamina
Dopamina D2
G_i
Adenililciclasa
cAMP
Proteincinasa A
Disminuyen la fosforilación de proteínas

Fig. 7-6. Vías efectoras asociadas con receptores acoplados a proteínas G. En los tres ejemplos que se muestran, la unión de un neurotransmisor a uno de estos receptores conduce a la activación de una proteína G y al reclutamiento ulterior de vías de segundos mensajeros. G_s, G_q y G_i se refieren a tres tipos diferentes de proteína G heterotrimérica.

cular que puede ser regulada por otras proteínas, denominadas proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Al reemplazar GTP por GDP, las GAP retornan las proteínas G a su forma inactiva. Las GAP fueron reconocidas primero como reguladoras de proteínas G pequeñas, pero recientemente se ha observado que proteínas similares regulan las subunidades α de las proteínas G heterotriméricas. Por ende, las proteínas G monoméricas y triméricas funcionan como cronómetros moleculares activos en su estado ligado al GTP, y se vuelven inactivos cuando han hidrolizado el GTP ligado a GDP (fig. 7-5B).

Las proteínas G activadas alteran la función de muchos efectores corriente abajo. La mayoría de estos efectores son enzimas que producen segundos mensajeros intracelulares. Las enzimas efectoras incluyen adenililciclasa, guanililciclasa, fosfolipasa C y otras (fig. 7-6). Los segundos mensajeros producidos por estas enzimas desencadenan las cascadas de señalización bioquímica complejas que se analizan en la sección siguiente. Como cada una de estas cascadas es activada por subunidades de proteínas G específicas, las vías activadas por un receptor particular están determinadas por la identidad específica de las subunidades de proteína G asociadas con él.

Además de activar moléculas efectoras, las proteínas G también pueden unirse directamente y activar canales iónicos. Por ejemplo, algunas neuronas, así como las células del músculo cardíaco, tienen receptores acoplados a la proteína G que fijan acetilcolina. Como estos receptores también son activados por el agonista muscarina, habitualmente se los denomina receptores muscarínicos (véanse caps. 6 y 20). La activación de los receptores muscarínicos puede abrir canales del K^+, inhibiendo así la frecuencia con la cual la neurona dispara potenciales de acción, o haciendo más lento el latido cardíaco de las células musculares. Se cree que estas respuestas inhibidoras son el resultado de las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G que se fijan a los canales del K^+. La activación de las subunidades α también puede conducir al rápido cierre de los canales del Ca^{2+} y del Na^+ con puerta de voltaje. Como estos canales transportan hacia el interior corrientes involucradas en la generación de los potenciales de acción, su cierre hace más difícil que las células diana disparen (véanse caps. 3 y 4).

En resumen, la fijación de señales químicas a sus receptores activa cascadas de transducción de señales en el citosol de las células diana. En el interior de estas cascadas, las proteínas G cumplen una función fundamental como elementos de transducción molecular que acoplan los receptores de membrana a sus efectores moleculares en el interior de la célula. La diversidad de proteínas G y sus puntos diana corriente abajo conduce a muchos tipos de respuestas fisiológicas. Al regular directamente la compuerta de los canales iónicos, las proteínas G pueden influir en el potencial de membrana de las células diana.

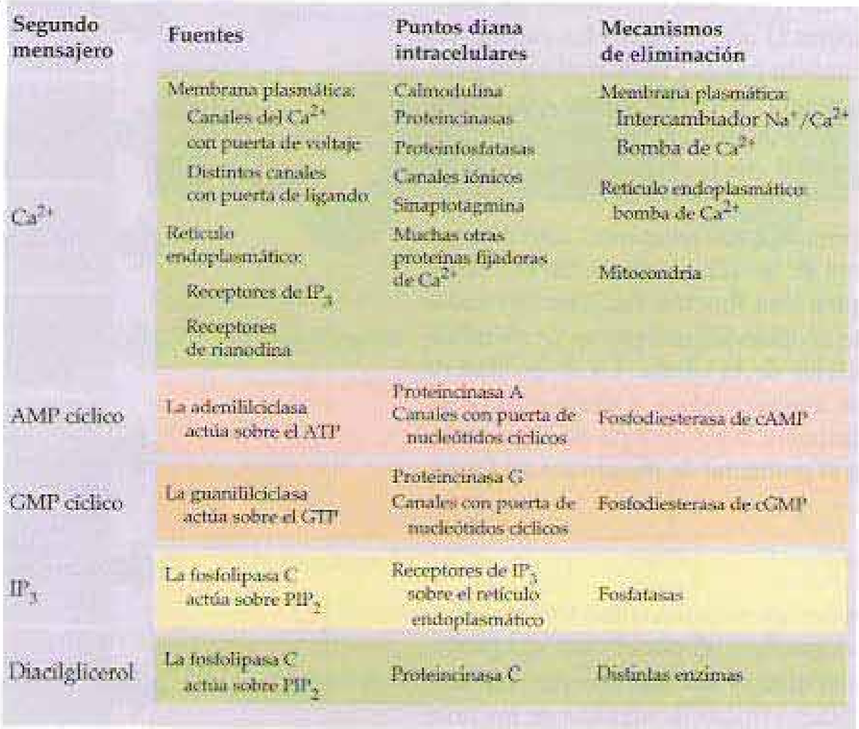
Segundos mensajeros

Las neuronas utilizan diferentes segundos mensajeros como señales intracelulares. Estos mensajeros difieren en el mecanismo por el cual son producidos y eliminados, así como en sus puntos diana y sus efectos corriente abajo (fig. 7-7A). Esta sección resume las características de algunos de los principales segundos mensajeros.

- *Calcio*. El ión calcio (Ca^{2+}) tal vez sea el mensajero intracelular común en las neuronas. En efecto, pocas funciones neuronales son inmunes a la influencia –directa o indirecta– del Ca^{2+}. En todos los casos, la información es transmitida por una elevación transitoria en la concentración citoplasmática de calcio, lo cual favorece la unión del Ca^{2+} a gran cantidad de proteínas fijadoras de Ca^{2+} que sirven como puntos diana moleculares. Uno de los puntos diana del Ca^{2+} mejor estudiados es la **calmodulina**, una proteína fijadora de Ca^{2+} abundante en el citosol de todas las células. La fijación del Ca^{2+} a la calmodulina activa esta proteína, la cual luego inicia sus efectos por medio de la unión a otros puntos diana corriente abajo, como las proteincinasas.

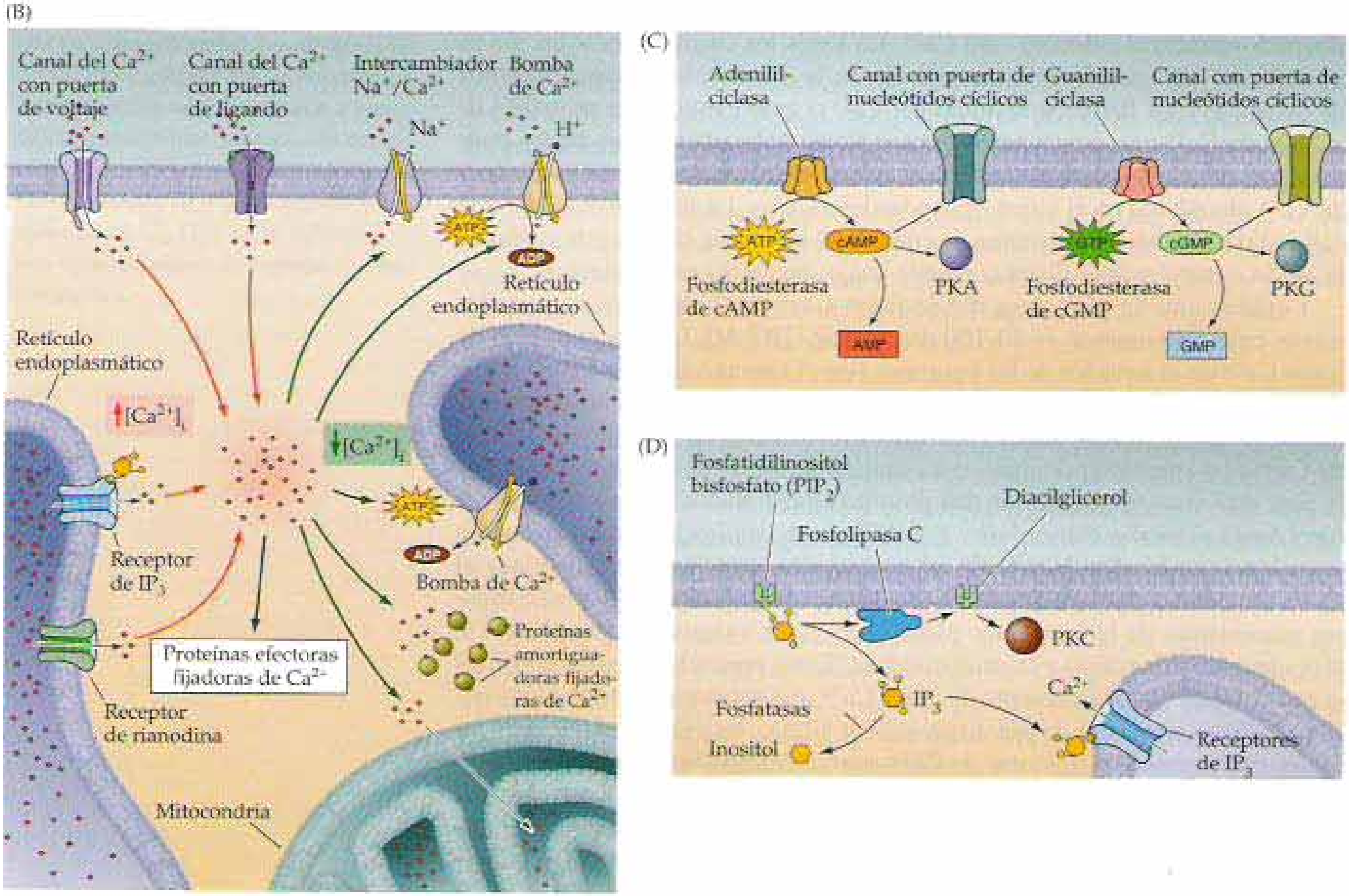
Comúnmente la concentración de iones Ca^{2+} en el citosol es extremadamente baja, típicamente de 50-100 nanomolar (10^{-9} *M*). La concentración de iones Ca^{2+} en el exterior de las neuronas –en el torrente sanguíneo o el líquido cefalorraquídeo, por ejemplo– es de varios órdenes de magnitud más grande, en los casos típicos de varios milimoles (10^{-3} *M*). El profundo gradiente de Ca^{2+} es mantenido por algunos mecanismos (fig. 7-7B). Lo más importante para este mantenimiento son dos proteínas que translocan Ca^{2+} desde el citosol hasta el medio extracelular: una ATPasa denominada **bomba de calcio** y un **intercambiador Na^+/Ca^{2+}**, el cual es una proteína que reemplaza el Ca^{2+} intracelular por iones sodio extracelulares (véase cap. 4). Además de estos mecanismos de la membrana plasmática, el Ca^{2+} también es bombeado al retículo endoplasmático y las mitocondrias. Estas organelas pueden servir así como sitios de almacenamiento de iones Ca^{2+} que más tarde son liberados para participar en eventos de señalización. Por último, las células nerviosas contienen otras proteínas fijadoras de Ca^{2+} –como **calbindina**– que sirven como amortiguadores de Ca^{2+}. Estos amortiguadores se unen de forma reversible al Ca^{2+} y disminuyen así la magnitud y la cinética de las señales del Ca^{2+} en el interior de las neuronas.

(A)



Segundo mensajero	Fuentes	Puntos diana intracelulares	Mecanismos de eliminación
Ca^{2+}	Membrana plasmática: Canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje Distintos canales con puerta de ligando Retículo endoplasmático: Receptores de IP_3 Receptores de rianodina	Calmodulina Proteincinasas Proteinfosfatasas Canales iónicos Sinaptotagmina Muchas otras proteínas fijadoras de Ca^{2+}	Membrana plasmática: Intercambiador Na^+/Ca^{2+} Bomba de Ca^{2+} Retículo endoplasmático: bomba de Ca^{2+} Mitocondria
AMP cíclico	La adenililciclasa actúa sobre el ATP	Proteincinasa A Canales con puerta de nucleótidos cíclicos	Fosfodiesterasa de cAMP
GMP cíclico	La guanililciclasa actúa sobre el GTP	Proteincinasa G Canales con puerta de nucleótidos cíclicos	Fosfodiesterasa de cGMP
IP_3	La fosfolipasa C actúa sobre PIP_2	Receptores de IP_3 sobre el retículo endoplasmático	Fosfatasas
Diacilglicerol	La fosfolipasa C actúa sobre PIP_2	Proteincinasa C	Distintas enzimas

Fig. 7-7. Segundos mensajeros neuronales. **A.** Mecanismos responsables de producir y eliminar segundos mensajeros, así como los puntos diana corriente debajo de estos mensajeros. **B.** Proteínas involucradas en la entrega de calcio al citoplasma y la eliminación de calcio del citoplasma. **C.** Mecanismos de producción y degradación de nucleótidos cíclicos. **D.** Vías involucradas en la producción y la eliminación de diacilglicerol (DAG) e IP_3.


(B)
Canal del Ca^{2+} con puerta de voltaje
Canal del Ca^{2+} con puerta de ligando
Intercambiador Na^+/Ca^{2+}
Bomba de Ca^{2+}
Na^+
H^+
ATP
ADP
Retículo endoplasmático
Retículo endoplasmático
$\uparrow[Ca^{2+}]_i$
$\downarrow[Ca^{2+}]_i$
Receptor de IP_3
ATP
ADP
Bomba de Ca^{2+}
Proteínas efectoras fijadoras de Ca^{2+}
Proteínas amortiguadoras fijadoras de Ca^{2+}
Receptor de rianodina
Mitocondria
(C)
Adenililciclasa
Canal con puerta de nucleótidos cíclicos
Guanililciclasa
Canal con puerta de nucleótidos cíclicos
ATP
cAMP
PKA
GTP
cGMP
PKG
Fosfodiesterasa de cAMP
Fosfodiesterasa de cGMP
AMP
GMP
(D)
Fosfatidilinositol bisfosfato (PIP_2)
Diacilglicerol
Fosfolipasa C
PKC
IP_3
Ca^{2+}
Fosfatasas
Inositol
Receptores de IP_3

Los iones Ca^{2+} que actúan como señales intracelulares entran en el citosol por medio de uno o más tipos de canales iónicos permeables al Ca^{2+} (véase cap. 4). Éstos pueden ser canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje o canales con puerta de ligando en la membrana plasmática, y ambos permiten que el Ca^{2+} fluya a favor de su gradiente y hacia la célula desde el medio extracelular. Además, otros canales hacen que el Ca^{2+} sea liberado desde el interior del retículo endoplasmático hacia el citosol. Estos canales que liberan Ca^{2+} intracelular tienen compuertas, de modo que pueden ser abiertos o cerrados en respuesta a distintas señales intracelulares. Uno de estos canales es el receptor de **trifosfato de inositol (IP_3)**. Como su nombre lo implica, estos canales están regulados por IP_3, un segundo mensajero descrito con cierto detalle más adelante. Un segundo tipo de canal liberador de Ca^{2+} intracelular es el **receptor de rianodina**, que recibe este nombre por un fármaco que se une a estos receptores y los abre parcialmente. Entre las señales biológicas que activan los receptores de rianodina están el Ca^{2+} citoplasmático y, al menos en las células musculares, la despolarización de la membrana plasmática.

Estos distintos mecanismos para elevar y eliminar iones Ca^{2+} hacen posible el control preciso del momento oportuno y la localización de la señalización del Ca^{2+} en el interior de las neuronas y, de esa manera, que el Ca^{2+} controle muchos eventos de señalización diferentes. Por ejemplo, los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje permiten que las concentraciones de Ca^{2+} se eleven localmente de forma muy rápida en el interior de las terminaciones presinápticas para desencadenar la liberación del neurotransmisor, como ya se describió en el capítulo 5. Las elevaciones más lentas y más difusas en la concentración de Ca^{2+} regulan una amplia variedad de otras respuestas, que incluyen la expresión genética en el núcleo celular.

- *Nucleótidos cíclicos*. Otro grupo importante de segundos mensajeros son los nucleótidos cíclicos, específicamente el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (fig. 7-7C). El AMP cíclico es un derivado de la molécula común de almacenamiento de energía, ATP. El AMP cíclico se produce cuando las proteínas G activan la adenililciclasa en la membrana plasmática. Esta enzima convierte el ATP en cAMP al eliminar dos grupos fosfato del ATP. El GMP cíclico es producido de modo similar a partir de GTP por acción de la guanililciclasa. Una vez que la concentración intracelular de cAMP o de cGMP está elevada, estos nucleótidos se pueden unir a dos clases diferentes de puntos diana. Los puntos diana más frecuentes de la acción de los nucleótidos cíclicos son las proteincinasas, ya sea la proteincinasa cAMP-dependiente (PKA) o la proteincinasa cGMP-dependiente (PKG). Estas enzimas median muchas respuestas fisiológicas al fosforilar proteínas diana, como se describe en la sección siguiente. Además, cAMP y cGMP pueden unirse a ciertos canales iónicos con puerta de ligando, influyendo así en la señalización neuronal. Estos canales con puerta de nucleótidos cíclicos son particularmente importantes en la fototransducción y otros procesos de transducción sensitiva, como la olfación. Las señales de los nucleótidos cíclicos son degradadas por fosfodiesterasas, enzimas que dividen los enlaces fosfodiéster y convierten el cAMP en AMP o cGMP en GMP.
- *Diacilglicerol e IP_3*. Hay que destacar que los lípidos de membrana también pueden convertirse en segundos mensajeros intracelulares (fig. 7-7D). Los dos mensajeros más importantes de este tipo son producidos a partir de bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2). Este componente lipídico es separado por la fosfolipasa C, enzima activada por ciertas proteínas G y por iones cal-

cio. La fosfolipasa C divide el PIP_2 en dos moléculas más pequeñas que actúan cada una como segundos mensajeros. Uno de estos mensajeros es diacilglicerol (DAG), molécula que se mantiene dentro de la membrana y activa a la proteincinasa C, la cual fosforila las proteínas sustrato en la membrana plasmática y en otros sitios. El otro mensajero es trifosfato de inositol (IP_3), molécula que abandona la membrana celular y difunde en el interior del citosol. El IP_3 se une a sus receptores, canales que liberan calcio desde el retículo endoplasmático. Por lo tanto, la acción de IP_3 es producir otro segundo mensajero (¡tal vez un tercer mensajero, en este caso!) que desencadena un espectro completo de reacciones en el citosol. Las acciones de DAG e IP_3 concluyen cuando ciertas enzimas convierten las dos moléculas en formas inertes que pueden ser recicladas para producir nuevas moléculas de PIP_2.

Los blancos de los segundos mensajeros: proteincinasas y fosfatasas

Como ya se mencionó, los segundos mensajeros en general regulan las funciones neuronales al modular el estado de fosforilación de las proteínas intracelulares (fig. 7-8). La fosforilación (agregado de grupos fosfato) cambia de forma rápida y reversible la función de las proteínas. Las proteínas son fosforiladas por una amplia variedad de **proteincinasas**; los grupos fosfato son eliminados por otras enzimas denominadas **proteinfosfatasas**. El grado de fosforilación de una proteína diana refleja así un equilibrio entre las acciones competitivas de las proteincinasas y las fosfatasas, integrando así un conjunto de vías de señalización celular. Los sustratos de proteincinasas y fosfatasas incluyen enzimas, receptores de neurotransmisores, canales iónicos y proteínas estructurales.

Las proteincinasas y las fosfatasas actúan sobre los residuos de serina y de treonina (Ser/Thr cinasas o fosfatasas) o los residuos de tirosina (Tyr cinasas o fosfatasas) de sus sutratos. Algunas de estas enzimas actúan específicamente sólo sobre una o unas pocas proteínas diana, mientras que otras son multifuncionales y tienen una amplia gama de proteínas sustrato. La actividad de proteincinasas y fosfatasas puede ser regulada por segundos mensajeros, como cAMP o Ca^{2+}, o por señales químicas extracelulares, como factores de crecimiento (véase cap. 22). En general, los segundos mensajeros activan Ser/Thr cinasas, mientras que las señales extracelulares activan Tyr cinasas. Aunque miles de proteincinasas se expresan en el encéfalo, relativamente pocos funcionan como reguladores de señalización neuronal.

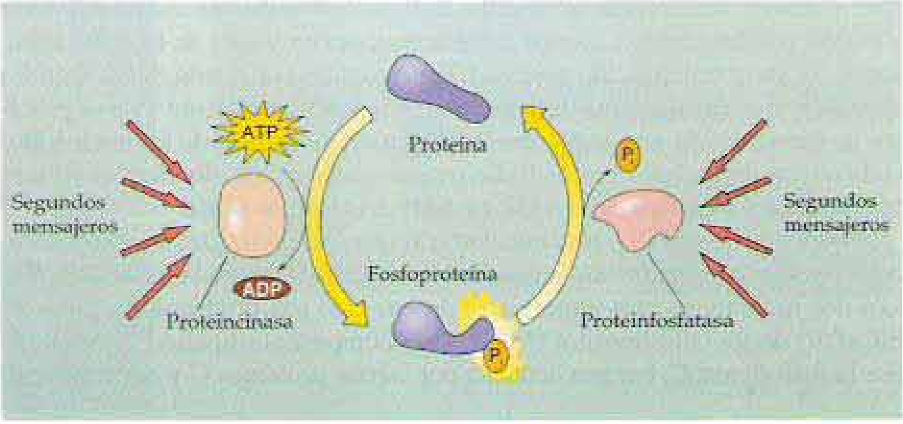


Fig. 7-8. Regulación de las proteínas celulares por fosforilación. Las proteincinasas transfieren grupos fosfato (P_i) de ATP a residuos serina, treonina o tirosina sobre las proteínas sustrato. Esta fosforilación altera de forma reversible la estructura y función de las proteínas celulares. La eliminación de grupos fosfato es catalizada por proteinfosfatasas. Tanto las cinasas como las fosfatasas son reguladas por distintos segundos mensajeros intracelulares.

- *Proteincinasa cAMP-dependiente (PKA).* El efector primario de cAMP es la proteincinasa cAMP-dependiente (PKA). PKA es un complejo tetramérico de dos subunidades catalíticas y dos subunidades inhibidoras (reguladoras). El cAMP activa a la PKA por fijación a las subunidades reguladoras y haciendo que libere subunidades catalíticas activas. Este desplazamiento de los dominios inhibidores es un mecanismo general para la activación de varias proteincinasas por segundos mensajeros (fig. 7-9A). La subunidad catalítica de PKA fosforila los residuos de serina y treonina de muchas proteínas diana diferentes. Aunque esta subunidad es similar a los dominios catalíticos de otras proteincinasas, distintos aminoácidos permiten que la PKA se una a proteínas diana específicas, permitiendo así que sólo esos puntos diana sean fosforilados en respuesta a señales de cAMP intracelular.
- *Proteincinasa Ca^{2+}/calmodulina-dependiente tipo II (CaMKII).* Los iones Ca^{2+} que se unen a calmodulina pueden regular la fosforilación/desfosforilación de proteínas. En las neuronas la proteincinasa Ca^{2+}/calmodulina-dependiente más abundante es la CaMKII, una proteincinasa de Ser/Thr multifuncional. CaMKII está compuesta aproximadamente por 14 subunidades, y en el encéfalo se encuentran los tipos α y β. Cada subunidad contiene un dominio catalítico y un dominio regulador, así como otros dominios que permiten que la enzima se oligomerice y se dirija a la región correcta en el interior de la célula. Ca^{2+}/calmodulina activa CaMKII por el desplazamiento del dominio inhibidor del sitio catalítico (fig. 7-9B). CaMKII fosforila gran cantidad de sustratos, que incluyen canales iónicos y otras proteínas involucradas en la transducción de señales intracelulares.
- *Proteincinasa C (PKC).* Otro grupo importante de proteincinasas de Ser/Thr es la proteincinasa C (PKC). PKC son cinasas monoméricas diversas activadas por los segundos mensajeros DAG y Ca^{2+}. DAG hace que la PKC se mueva desde el citosol hasta la membrana plasmática, en donde también se une a Ca^{2+} y fosfafitidilserina, un fosfolípido de membrana (fig. 7-9C). Estos acontecimientos atenúan la autoinhibición y hacen que la PKC fosforile distintos sustratos proteicos. PKC también difunde a sitios distintos de la membrana plasmática –como el citoesqueleto, sitios perinucleares y el núcleo– en donde fosforila otras proteínas sustrato. La activación prolongada de PKC puede lograrse con ésteres de forbol, compuestos promotores de tumores que activan la PKC imitando a DAG.
- *Proteínas tirosincinasas.* Dos clases de proteincinasas transfieren grupos fosfato a residuos de tirosina sobre las proteínas sustrato. Las tirosincinasas del receptor son proteínas transmembrana con un dominio extracelular que se une a los ligandos de proteínas (factores de crecimiento, factores neurotróficos o citocinas) y un dominio catalítico intracelular que fosforila las proteínas sustratos relevantes. Las tirosincinasas que no son del receptor son enzimas citoplasmáticas o ligadas a la membrana que se activan indirectamente por señales extracelulares. La fosforilación de tirosina es menos frecuente que la fosforilación de Ser/Thr y a menudo sirve para reclutar moléculas de señalización para la proteína fosforilada. Las tirosincinasas son particularmente importantes para el crecimiento y la diferenciación celular (véanse caps. 21 y 22).
- *Proteincinasa activada por mitógeno (MAPK).* Además de las proteincinasas que son activadas directamente por segundos mensajeros, algunas de estas moléculas pueden ser activadas por otras señales, como fosforilación por otra proteincinasa. Son ejemplos importantes de éstas las proteincinasas activadas por mitógeno (MAPK), también denominadas cinasas reguladas

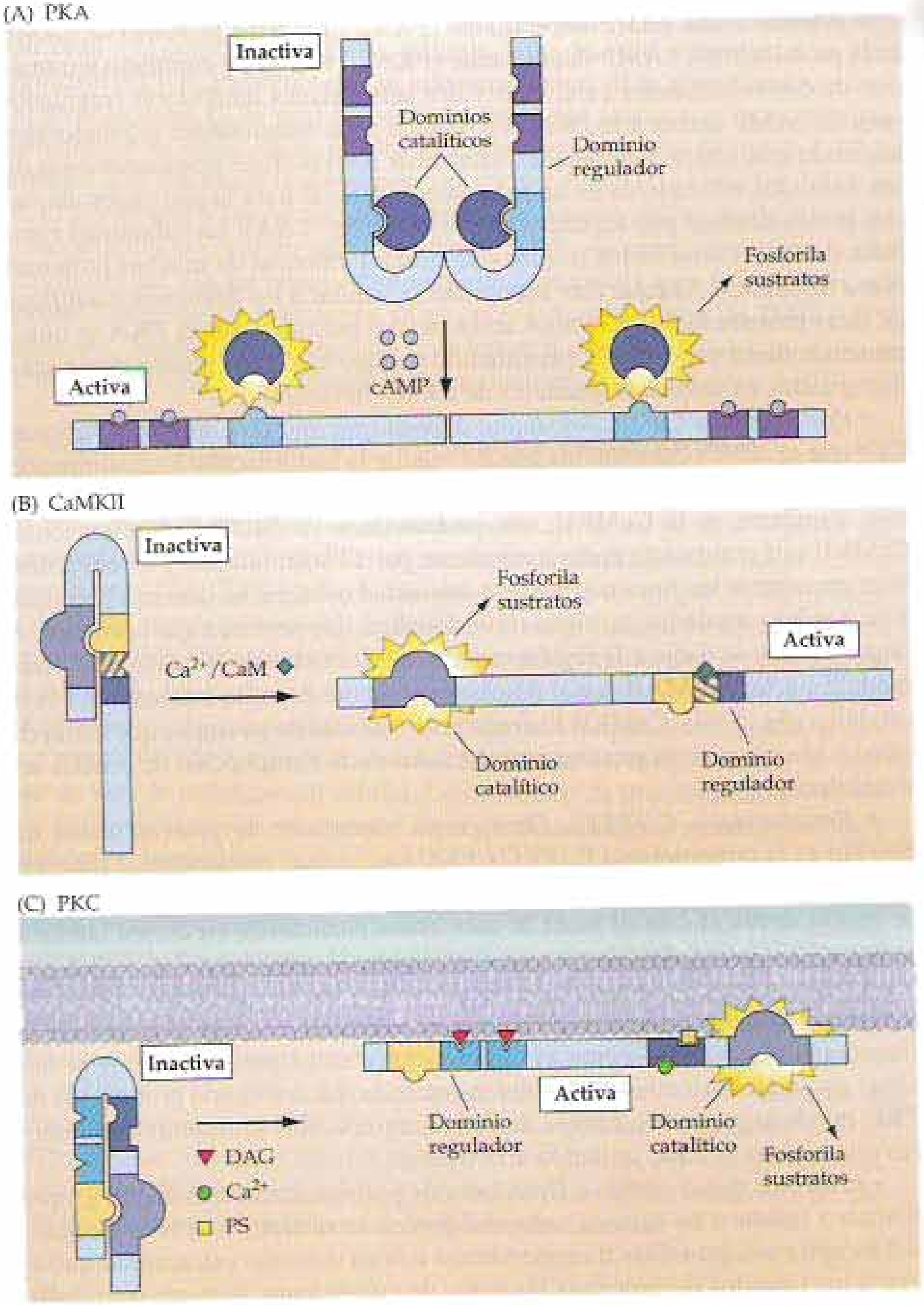

(A) PKA
Inactiva
Dominios catalíticos
Dominio regulador
Fosforila sustratos
Activa
cAMP
(B) CaMKII
Inactiva
Fosforila sustratos
Activa
Ca^{2+}/CaM
Dominio catalítico
Dominio regulador
(C) PKC
Inactiva
Dominio regulador
Activa
Dominio catalítico
Fosforila sustratos
▼ DAG
● Ca^{2+}
□ PS

Fig. 7-9. Mecanismo de activación de las proteincinasas. Las proteincinasas contienen varios dominios especializados con funciones específicas. Cada una de las cinasas posee dominos catalíticos homólogos responsables de transferir grupos fosfato a proteínas sustrato. Estos dominios catalíticos son mantenidos inactivos por la presencia de un dominio autoinhibidor que ocupa el sitio catalítico. La unión de segundos mensajeros, como cAMP, DAG y Ca^{2+}, al dominio regulador apropiado de la cinasa elimina el dominio autoinhibidor y permite que se active el dominio catalítico. En algunas cinasas, como PKC y CaMKII, los dominios autoinhibidor y catalítico forman parte de la misma molécula. En otras, como PKA, el dominio autoinhibidor es una subunidad separada.

por señales extracelulares (ERK). Las MAPK fueron identificadas por primera vez como participantes en el control del crecimiento celular y, en la actualidad, se sabe que tienen muchas otras funciones de señalización. Las MAPK están normalmente inactivas en las neuronas pero se activan cuando son fosforiladas por otras cinasas. De hecho, las MAPK forman parte de una cascada de cinasas en la cual una proteincinasa fosforila y activa a la proteincinasa siguiente en la cascada. Las señales extracelulares que desencadenan estas cascadas de cinasas a menudo son factores de crecimiento extracelulares que se unen a las tirosincinasas del receptor que, por su parte, activan proteínas G monoméricas como ras. Una vez activadas, las MAPK pueden fosforilar factores de transcripción, proteínas que regulan la expresión genética. Entre la amplia variedad de otros sustratos de MAPK existen varias enzimas, que incluyen otras proteincinasas y proteínas del citoesqueleto.

Las proteinfosfatasas mejor caracterizadas son las fosfatasas de Ser/Thr PP1, PP2A y PP2B (también llamada calcineurina). En general, las proteinfosfatasas muestran menos especificidad de sustrato que las proteincinasas. Su especificidad limitada puede surgir del hecho de que las subunidades catalíticas de las tres proteinfosfatasas principales son altamente homólogas, aunque cada una de ellas aún se asocia con puntos diana o subunidades reguladoras específicas. La PP1 desfosforila un amplio conjunto de proteínas sustrato y probablemente sea la proteinfosfatasa de Ser/Thr más prevalente en las células de mamíferos. La actividad de PP1 está regulada por varias proteínas inhibidoras expresadas en las neuronas. PP2A es una enzima con múltiples subunidades y una amplia gama de sustratos que se superponen con PP1. PP2B, o calcineurina, está presente en altas concentraciones en las neuronas. Un rasgo característico de esta fosfatasa es su activación por Ca^{2+}/calmodulina. PP2B está compuesta por una subunidad catalítica y otra reguladora. Ca^{2+}/calmodulina activa PP2B fundamentalmente por la fijación a una subunidad catalítica y desplazamiento del dominio regulador inhibidor. En general, PP2B no tiene los mismos puntos diana moleculares que CaMKII, aun cuando ambas enzimas son activadas por Ca^{2+}/calmodulina.

En resumen, la activación de los receptores de membrana puede producir cascadas complejas de activación enzimática, lo que conduce a la producción de segundos mensajeros y fosforilación o desfosforilación de proteínas. Estas señales citoplasmáticas producen distintas respuestas fisiológicas rápidas al regular transitoriamente la actividad enzimática, los canales iónicos, las proteínas del citoesqueleto y muchos otros procesos celulares. Además, estas señales pueden propagarse hasta el núcleo para producir cambios duraderos en la expresión genética.

Señalización nuclear

Los segundos mensajeros producen cambios prolongados en la función neuronal al promover la síntesis de nuevo RNA y proteína. La acumulación resultante de nuevas proteínas requiere por lo menos 30-60 minutos, marco temporal acorde con la magnitud más lenta de las respuestas mediadas por los flujos de iones o la fosforilación. Asimismo, la reversión de estos acontecimientos requiere horas a días. En algunos casos, los "cambios" genéticos pueden producirse para alterar permanentemente una neurona, como en la diferenciación neuronal (véase cap. 21).

La cantidad de proteínas presente en la célula está determinada primariamente por la velocidad de transcripción del DNA a RNA (fig. 7-10). El primer paso en la síntesis de RNA es la descondensación de la estructura de cromatina para proporcionar sitios de fijación para el complejo de la RNA polimerasa y para las **proteínas activadoras transcripcionales**, también llamadas **factores de transcripción**. Las proteínas activadoras transcripcionales se unen a los sitios de fijación presentes sobre la molécula de DNA cerca del comienzo de la secuencia del gen diana; ellas también se unen a otras proteínas que promueven el densenrollamiento del DNA. El resultado neto de estas acciones es permitir que la RNA polimerasa, un complejo enzimático, se una sobre la región **promotora** del DNA y comience la transcripción. Además de aclarar el promotor para la RNA polimerasa, las proteínas activadoras pueden estimular la

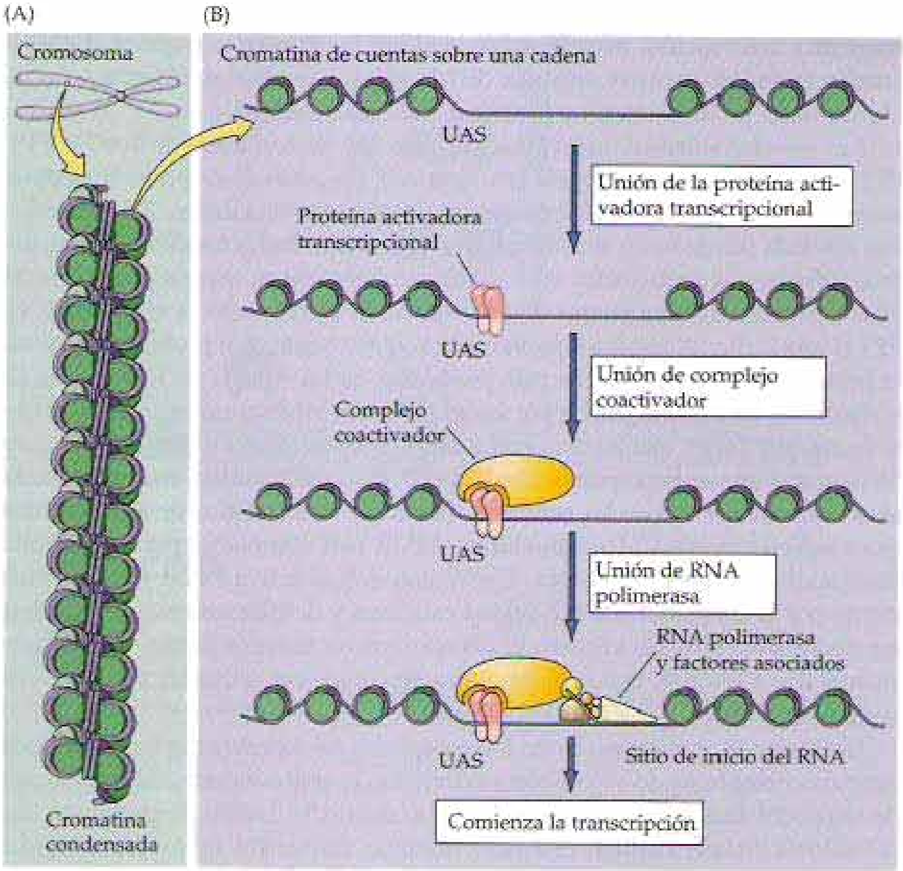

(A)
(B)
Cromosoma
Cromatina condensada
Cromatina de cuentas sobre una cadena
UAS
Unión de la proteína activadora transcripcional
Proteína activadora transcripcional
UAS
Unión de complejo coactivador
Complejo coactivador
UAS
Unión de RNA polimerasa
RNA polimerasa y factores asociados
UAS
Sitio de inicio del RNA
Comienza la transcripción

Fig. 7-10. Pasos involucrados en la transcripción de DNA a RNA. La cromatina condensada (**A**) es descondensada en una matriz de cuentas sobre una cadena de DNA (**B**) en la cual un sitio activador corriente arriba (*upstream activador site*, UAS) está libre de proteínas y unido por una proteína activadora transcripcional (factor de transcripción) específico de secuencia. Entonces, la proteína activadora transcripcional se une a complejos coactivadores lo cual hace que la RNA polimerasa con sus factores asociados se una al sitio de inicio de la transcripción e inicie la síntesis de RNA.

transcripción al interactuar con el complejo de la RNA polimerasa o al interactuar con otras proteínas activadoras que influyen en la polimerasa.

Las cascadas de la transducción de señales intracelulares regulan la expresión genética al hacer pasar las proteínas activadoras transcripcionales de un estado inactivo a un estado activo, en el cual pueden unirse al DNA. Esta conversión se produce de varias formas. Las proteínas activadoras clave y los mecanismos que les permiten regular la expresión genética en respuesta a eventos de señalización se resumen brevemente en las secciones siguientes.

- *CREB*. La proteína de fijación al elemento de respuesta al cAMP, que habitualmente se abrevia **CREB**, (*cAMP response element binding*) es un activador transcripcional de amplia distribución (fig. 7-11). La CREB se une normalmente a su sitio de fijación sobre el DNA (llamado elemento de respuesta al cAMP, o CRE), ya sea como un homodímero o ligada a otro factor de transcripción estrechamente relacionado. En las células no estimuladas, la CREB no está fosforilada y tiene poca o ninguna actividad transcripcional. Sin embargo, la fosforilación de la CREB potencia mucho la transcripción. Varias vías de señalización pueden hacer que la CREB sea fosforilada. Tanto la PKA como la vía del ras, por ejemplo, pueden fosforilar la CREB. La CREB también puede ser fosforilada en respuesta a un aumento del calcio intracelular, en cuyo caso el sitio CRE también se denomina CaRE (elemento de respuesta al calcio). La fosforilación calcio-dependiente de CREB es causada primariamente por la cinasa Ca^{2+}/calmodulina cinasa IV (de la familia de la CaMKII) y por la MAP cinasa, la cual conduce a una fosforilación pro-

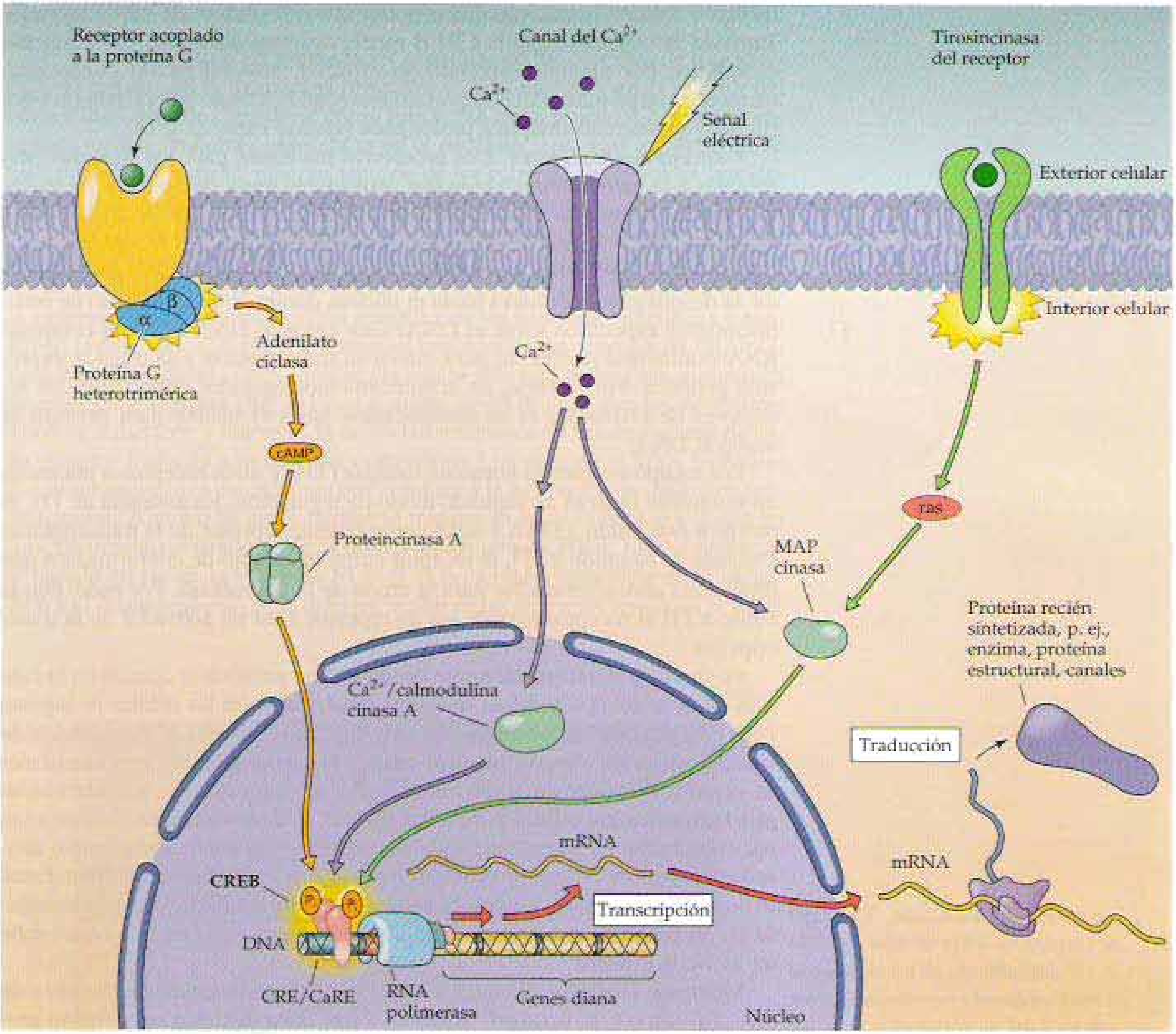

Receptor acoplado a la proteína G
Canal del Ca^{2+}
Tirosincinasa del receptor
Ca^{2+}
Señal eléctrica
Exterior celular
β
α
Interior celular
Proteína G heterotrimérica
Adenilato ciclasa
Ca^{2+}
cAMP
ras
Proteincinasa A
MAP cinasa
Proteína recién sintetizada, p. ej., enzima, proteína estructural, canales
Ca^{2+}/calmodulina cinasa A
Traducción
mRNA
CREB
P
P
Transcripción
mRNA
DNA
CRE/CaRE
RNA polimerasa
Genes diana
Núcleo

Fig. 7-11. Regulación transcripcional por la CREB. Múltiples vías de señalización convergen activando cinasas que fosforilan la CREB. Éstas incluyen PKA, Ca^{2+}/calmodulina cinasa IV y MAP cinasas. La fosforilación de la CREB permite que se una a coactivadores (no se muestran en la figura), que luego estimulan la RNA polimerasa a comenzar la síntesis de RNA. El RNA es procesado y exportado al citoplasma, donde sirve como mRNA para la traducción en proteínas.

longada de la CREB. La fosforilación de la CREB debe mantenerse el tiempo suficiente para que se produzca la transcripción, aun cuando la actividad eléctrica neuronal sólo eleve transitoriamente la concentración intracelular de calcio. Estas cascadas de señalización pueden potenciar la transcripción mediada por la CREB al inhibir una proteinfosfatasa que la desfosforila. Por lo tanto, la CREB es un ejemplo de la convergencia de múltiples vías de señalización en un único activador transcripcional.

Se han identificado muchos genes cuya transcripción está regulada por la CREB. Entre los genes sensibles a la CREB se hallan el gen temprano inmediato, *c-fos* (véase más adelante), la neurotrofina BDNF (véase cap. 22), la enzima tirosina hidroxilasa (la cual es importante para la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos; véase cap. 6) y muchos neuropéptidos (que incluyen somatostatina, encefalina y hormona liberadora de corticotrofina). También se considera que la CREB media cambios duraderos en la función encefálica; por ejemplo, aprendizaje espacial, sensibilización conductual, memoria a largo plazo del comportamiento condicionado por sustancias odoríferas y plasticidad sináptica prolongada (véanse caps. 23 y 24).

- *Receptores nucleares*. Los receptores nucleares para los ligandos permeables a la membrana también son activadores transcripcionales. El receptor para las hormonas glucocorticoideas ilustra un modo de acción de estos receptores. En ausencia de hormonas glucocorticoideas, los receptores se localizan en el citoplasma. La unión de los glucocorticoides hace que el receptor se despliegue y se mueva hasta el núcleo, donde se une a un sitio de reconocimiento específico sobre el DNA. Esta unión al DNA activa el complejo RNA polimerasa pertinente para iniciar la transcripción y la ulterior expresión genética. Por lo tanto, un acontecimiento regulador crítico para los receptores de esteroides es su translocación hasta el núcleo para permitir la unión al DNA.

Los receptores para la hormona tiroidea (TH) y otros receptores nucleares no esteroides ilustran un segundo modo de regulación. En ausencia de TH, el receptor está unido a DNA y sirve como potente represor de la transcripción. Después de su unión a TH, el receptor sufre un cambio de conformación que finalmente abre el promotor para la unión de la polimerasa. Por ende, con la unión a TH el receptor pasa de ser un represor a ser un activador de la transcripción.

- *c-fos*. Una estrategia diferente de regulación genética se aprecia en la función de la proteína activadora transcripcional, **c-fos**. En las células en reposo, c-fos está presente en concentración muy baja. Sin embargo, la estimulación de la célula diana hace que se sintetice c-fos, y la cantidad de esta proteína se eleva espectacularmente en 30-60 minutos. Por lo tanto, *c-fos* es considerado un **gen temprano inmediato** porque su síntesis es desencadenada directamente por el estímulo. Una vez sintetizada, la proteína c-fos puede actuar como activador transcripcional para inducir la síntesis de genes de segundo orden. Éstos se denominan **genes de respuesta retardada** porque su actividad está retardada por el hecho de que un gen temprano inmediato –*c-fos* en este caso– debe ser activado primero.

Múltiples señales convergen sobre *c-fos*, activando diferentes factores de transcripción que se unen por lo menos a tres sitios distintos en la región promotora del gen. La región reguladora del gen *c-fos* contiene un sitio de fijación que media la inducción trascripcional por citocinas y factor neurotrópico ciliar. Otro sitio es el punto diana de factores de crecimiento, neurotrofinas a partir de ras y cinasa C, y un CRE/CaRE que puede unirse a CREB y responder así a cAMP o a la entrada de calcio resultante de la actividad eléctrica. Además de las interacciones sinérgicas entre estos sitios *c-fos*, las señales transcripcionales pueden integrarse convergiendo sobre el mismo activador, como CREB.

Generalmente, los eventos de señalización nuclear conducen a la generación de un complejo grande y relativamente estable compuesto por una proteína activadora transcripcional funcional, proteínas adicionales que se unen a la proteína activadora, y la RNA polimerasa y proteínas asociadas ligadas en el sitio de inicio de la transcripción. La mayoría de los eventos de señalización relevantes actúan para "sembrar" este complejo al generar una proteína activadora transcripcional activa por fosforilación, al inducir un cambio conformacional en el activador con la fijación del ligando, al estimular la localización nuclear, al eliminar un inhibidor o simplemente al formar más proteína activadora.

Ejemplos de transducción de señales neuronales

El conocimiento de las propiedades generales de los procesos de transducción de señales en la membrana plasmática, en el citosol y en el interior del núcleo hace posible considerar cómo funcionan estos procesos conjuntamente para mediar funciones específicas en el encéfalo. Tres vías importantes de transducción de señales ilustran algunos de los roles de los procesos intracelulares de transducción de señales en el sistema nervioso.

- *NGF/TrkA*. El primero de éstos es la señalización por el **factor de crecimiento nervioso** (**NGF**). Esta proteína es miembro de la familia de los factores de crecimiento de las neurotrofinas y es necesaria para la diferenciación, la supervivencia y la conectividad sináptica de las neuronas simpáticas y sensitivas (véase cap. 22). El NGF funciona uniéndose a un receptor de tirosincinasa de alta afinidad, TrkA, que se encuentra sobre la membrana plasmática de estas células diana (fig. 7-12). La unión de NGF hace que los receptores TrkA se dimericen y entonces la actividad intrínseca de tirosina cinasa de cada receptor fosforila a su receptor compañero. Los receptores TrkA fosforilados desencadenan la cascada ras, que conduce a la activación de múltiples proteincinasas. Algunas de estas cinasas se translocan hasta el núcleo y ponen en funcionamiento activadores de la transcripción como CREB. Este componente basado en ras de la vía de la NGF es el principal responsable de la inducción y el mantenimiento de la diferenciación en las neuronas sensibles al NGF.

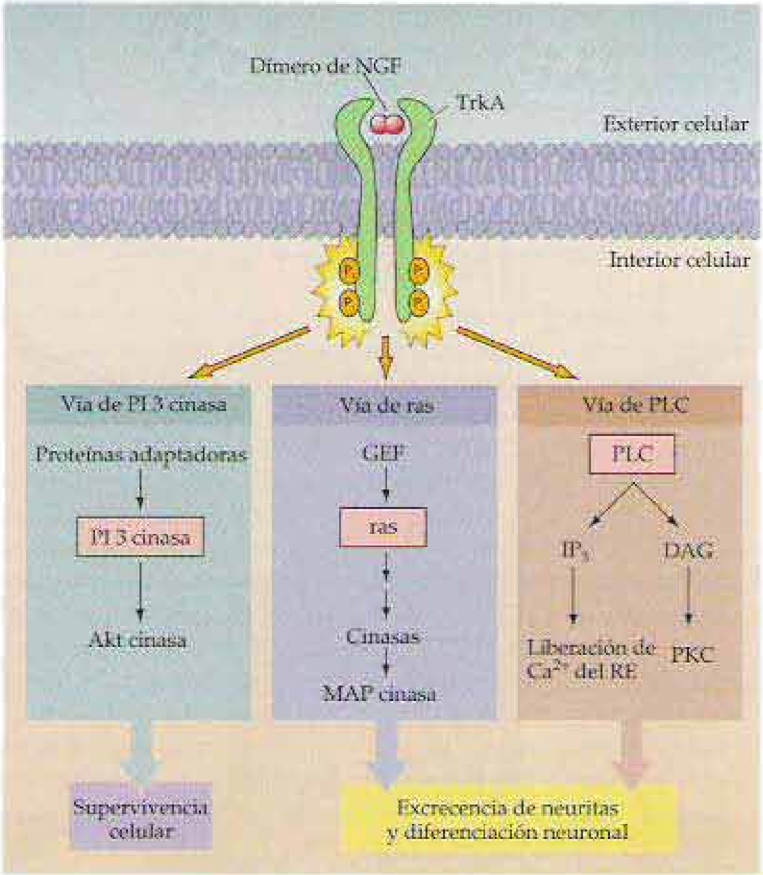

Dímero de NGF
TrkA
Exterior celular
Interior celular
P
P
P
P
Vía de PI 3 cinasa
Proteínas adaptadoras
PI 3 cinasa
Akt cinasa
Vía de ras
GEF
ras
Cinasas
MAP cinasa
Vía de PLC
PLC
IP_3
DAG
Liberación de Ca^{2+} del RE
PKC
Supervivencia celular
Excrecencia de neuritas y diferenciación neuronal

Fig. 7-12. Mecanismo de acción de NGF. El NGF se une a un receptor de tirosina cinasa de alta afinidad, TrkA, sobre la membrana plasmática para inducir la fosforilación de TrkA en dos residuos diferentes de tirosina. Estas tirosinas fosforiladas sirven para unir distintas proteínas adaptadoras o fosfolipasa C (PLC), las cuales a su vez activan tres vías de señalización importantes: la vía de PI 3 cinasa que conduce a la activación de Akt cinasa, la vía de ras que conduce a MAP cinasas y la vía de PLC que conduce a la liberación del Ca^{2+} intracelular y a la activación de PKC. Las vías de ras y de PLC estimulan primariamente los procesos responsables de la diferenciación neuronal, mientras que la vía de PI 3 cinasa participa primariamente en la supervivencia celular.

La fosforilación de TrkA también hace que este receptor estimule la actividad de la fosfolipasa C, lo cual aumenta la producción de IP_3 y DAG. IP_3 induce la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático, y el diacilglicerol activa la PKC. Estos dos segundos mensajeros parecen tener por dianas muchos de los mismos efectores corriente abajo como ras. Por último, la activación de los receptores TrkA también produce la activación de otras proteincinasas (como Akt cinasa) que inhiben la muerte celular. Por lo tanto, esta vía media fundamentalmente la supervivencia NGF-dependiente de las neuronas simpáticas y sensitivas descritas en el capítulo 22.

- *Depresión prolongada*. Se puede observar un interjuego entre varias señales intercelulares en las sinapsis excitadoras que inervan las células de Purkinje en el cerebelo. Estas sinapsis son fundamentales para el flujo de información a través de la corteza cerebelosa, lo que a su vez ayuda a coordinar los movimientos motores (véase cap. 18). Una de las sinapsis se produce entre las fibras paralelas y sus células de Purkinje diana. La depresión prolongada es una forma de plasticidad sináptica que hace que las sinapsis de las fibras paralelas se vuelvan menos eficaces (véase cap. 24). Cuando las fibras paralelas están activas, liberan el neurotransmisor glutamato en las dendritas de las cé-

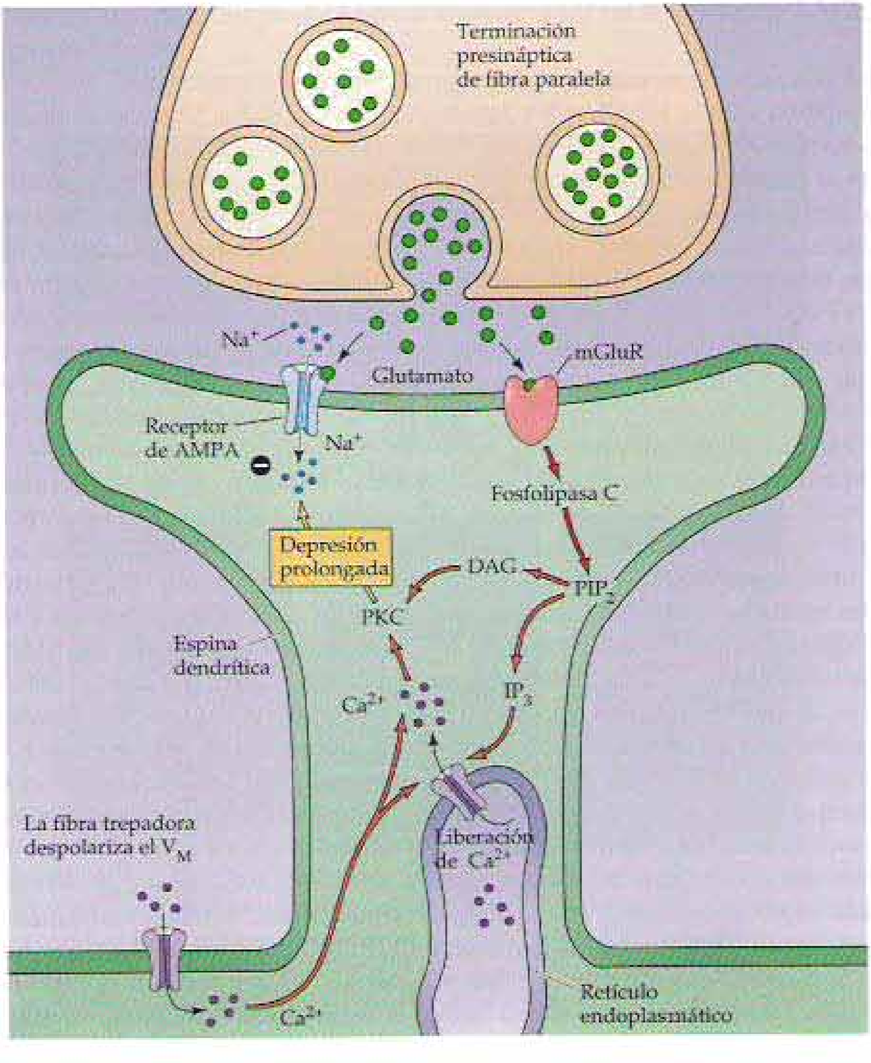

Terminación presináptica de fibra paralela
Na+
Glutamato
mGluR
Receptor de AMPA
Na+
Fosfolipasa C
Depresión prolongada
DAG
PIP2
PKC
Espina dendrítica
Ca2+
IP3
Liberación de Ca2+
La fibra trepadora despolariza el VM
Ca2+
Retículo endoplasmático

Fig. 7-13. Señalización en las sinapsis de las fibras paralelas cerebelosas. El glutamato liberado por las fibras paralelas activa los receptores tipo AMPA y metabotrópicos. El último produce IP_3 y DAG en el interior de la célula de Purkinje. Cuando se conjuga con una elevación en el Ca^{2+} asociado con la actividad de las sinapsis de las fibras trepadoras, el IP_3 hace que el Ca^{2+} sea liberado del retículo endoplasmático, mientras que el Ca^{2+} y el DAG juntos activan a la proteincinasa C. Estas señales juntas cambian las propiedades de los receptores AMPA para producir una depresión prolongada.

lulas de Purkinje. Esto activa los receptores tipo AMPA, los cuales son canales iónicos con puerta de ligando (véase cap. 6), y produce un pequeño PPSE que despolariza brevemente la célula de Purkinje. Además de esta señal eléctrica, la transmisión sináptica de las fibras paralelas también genera dos segundos mensajeros en el interior de la célula de Purkinje (fig. 7-13). El glutamato liberado por las fibras paralelas activa los receptores metabotrópicos de glutamato, lo cual estimula a la fosfolipasa C a producir IP_3 y DAG. Cuando sólo las sinapsis de las fibras paralelas están activas, estas señales intracelulares no son suficientes para abrir los receptores de IP_3 o estimular la PKC.

La depresión prolongada es inducida cuando las sinapsis de las fibras paralelas son activadas al mismo tiempo que las sinapsis glutamatérgicas de las fibras trepadoras que también inervan las células de Purkinje. Las sinapsis de las fibras trepadoras producen PPSE grandes que despolarizan fuertemente el potencial de membrana de la célula de Purkinje. Esta despolarización permite que el Ca^{2+} entre en la célula de Purkinje a través de los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje. Cuando ambas sinapsis se activan simultáneamente, la elevación en la concentración intracelular de Ca^{2+} causada por la sinapsis de las fibras trepadoras aumenta la sensibilidad de los receptores de IP_3 a la IP_3 producida por las sinapsis de fibras paralelas y permite que se abran los receptores de IP_3 en el interior de la célula de Purkinje. Esto libera Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático y eleva aun más la concentración de Ca^{2+} localmente cerca de las sinapsis de las fibras paralelas. Esta elevación mayor en el Ca^{2+}, junto con el DAG producido por las sinapsis de fibras paralelas, activa la PKC. Ésta a su vez fosforila algunas proteínas sustrato. Finalmente, estos procesos de señalización cambian los receptores tipo AMPA en la sinapsis de las fibras paralelas, de modo que estos receptores producen señales eléctricas más pequeñas en respuesta al glutamato liberado de las fibras paralelas. Este debilitamiento de la sinapsis de las fibras paralelas es la causa final de la depresión prolongada.

En síntesis, la transmisión en las sinapsis de las células de Purkinje produce señales eléctricas y señales químicas breves que duran mucho más. El interjuego temporal entre estas señales permite que se produzca la depresión prolongada sólo cuando están activas tanto las sinapsis de las fibras paralelas como las de las fibras trepadoras. Las acciones de IP_3, DAG y Ca^{2+} también están restringidas a partes pequeñas de la dendrita de la célula de Purkinje, lo cual es un rango espacial más limitado que los PPSE, que se propagan en la totalidad de la dendrita y el cuerpo celular de la célula de Purkinje. Por lo tanto, al contrario de las señales eléctricas, las señales de segundos mensajeros pueden impartir información precisa acerca de la localización de las sinapsis activas y permiten que se desarrolle la depresión prolongada solo en la vecindad de las fibras paralelas activas.

- *Fosforilación de la tirosina hidroxilasa.* Un tercer ejemplo de señalización intracelular en el sistema nervioso es la regulación de la enzima tirosina hidroxilasa. La tirosina hidroxilasa gobierna la síntesis de los neurotransmisores catecolaminérgicos: dopamina, noradrenalina y adrenalina (véase cap. 6). Algunas señales, entre ellas la actividad eléctrica, otros neurotransmisores y NGF, aumentan la velocidad de síntesis de catecolaminas al incrementar la actividad catalítica de la tirosina hidroxilasa (fig. 7-14). El rápido aumento de la actividad de la tirosina hidroxilasa se debe en gran parte a la fosforilación de esta enzima.

La tirosina hidroxilasa es un sustrato para varias proteincinasas, como PKA, CaMKII, MAP cinasa y PKC. La fosforilación produce cambios conformacionales que aumentan la actividad catalítica de la tirosina hidroxilasa.

Los estímulos que elevan cAMP, Ca^{2+} o DAG pueden aumentar la actividad de tirosina hidroxilasa e incrementar así la velocidad de biosíntesis de catecolaminas. Esta regulación por varias señales diferentes posibilita el control estrecho de la actividad de la tirosina hidroxilasa, e ilustra el modo en que varias vías diferentes pueden converger para influir en una enzima clave involucrada en la transmisión sináptica.

Resumen

Existen distintas vías de transducción de señales en el interior de todas las neuronas. En los casos típicos, la activación de estas vías es iniciada por señales químicas como neurotransmisores y hormonas. Estas moléculas se unen a receptores que incluyen canales iónicos con puerta de ligando, receptores acoplados a la proteína G y receptores de tirosincinasa. Muchos de estos receptores activan proteínas G heterotriméricas o monoméricas que regulan cascadas enzimáticas intracelulares, canales iónicos o ambos. Un resultado frecuente de la activación de estos receptores es la producción de segundos mensajeros, como cAMP, Ca^{2+} e IP_5 que se unen a las enzimas efectoras. Son efectores particularmente importantes las proteincinasas y las fosfatasas, que regulan el estado de fosforilación de sus sustratos, y por lo tanto su función. Estos sustratos pueden ser enzimas metabólicas u otras moléculas de transducción de señales, como canales iónicos, proteincinasas o factores de transcripción que regulan la expresión genética. Los ejemplos de factores de transcripción son CREB, receptores de hormonas esteroideas y c-fos. Con esta plétora de componentes moleculares, las vías de transducción de señales intracelulares generan respuestas en una amplia gama de momentos y distancias, que aumentan y refinan mucho la capacidad de procesamiento de la información de los circuitos neurales y, finalmente, de los sistemas.

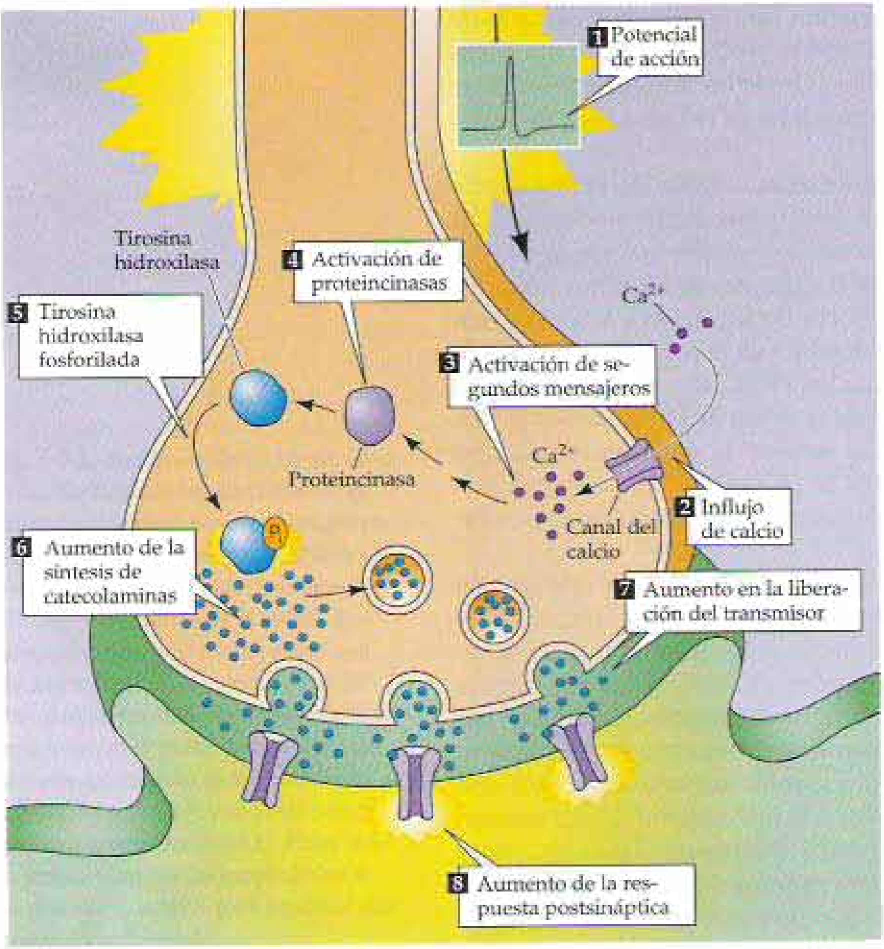

1 Potencial de acción
Tirosina hidroxilasa
4 Activación de proteincinasas
5 Tirosina hidroxilasa fosforilada
3 Activación de segundos mensajeros
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Proteincinasa
P
2 Influjo de calcio
Canal del calcio
6 Aumento de la síntesis de catecolaminas
7 Aumento en la liberación del transmisor
8 Aumento de la respuesta postsináptica

Fig. 7-14. Regulación de la tirosina hidroxilasa por la fosforilación de proteínas. Esta enzima gobierna la síntesis de los neurotransmisores catecolaminérgicos y es estimulada por algunas señales intracelulares. En el ejemplo que se muestra aquí, la actividad eléctrica neuronal (1) produce influjo de Ca^{2+} (2). La elevación resultante en la concentración de Ca^{2+} intracelular (3) activa las proteincinasas (4), las cuales fosforilan a la tirosina hidroxilasa (5) para estimular la síntesis de catecolaminas (6). Esto a su vez aumenta la liberación de catecolaminas (7) y potencia la respuesta postsináptica producida por la sinapsis (8).

Lecturas adicionales

Revisiones

Augustine, G. J. F. Santamaria y K. Tanaka (2003) Local calcium signaling in neurons. Neuron 40: 331-346.

Deisseroth, K., P. G. Mermelstein, H. Xia y R. W. Tsien (2003) Signaling from synapse to nucleus: The logic behind the mechanisms. Curr. Opin. Neurobiol. 13: 354-365.

Exton, J. H. (1998) Small GTPases. J. Biol. Chem. 273: 19923.

Fischer, E. H. (1999) Cell signaling by protein tyrosine phosphorylation. Adv. Enzyme Regul. Review 39: 359-369.

Friedman, W. J. y L. A. Greene (1999) Neurotrophin signaling via Trks and p75. Exp. Cell Res. 253: 131-142.

Gilman, A. G. (1984) G proteins and dual control of adenylate cyclase. Cell 36: 577-579.

Graves J. D. y E. G. Krebs (1999) Protein phosphorylation and signal transduction. Pharmacol. Ther. 82: 111-121.

Kennedy, M. (2000) Signal-processing machines at the postsynaptic density. Science 290: 750-754.

Kumer, S. y K. Vrana (1996) Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. J. Neurochem. 67: 443-462.

Levitan, I. B. (1999) Modulation of ion channels by protein phosphorylation. How the brain works. Adv. Second Mess. Phosphoprotein Res. 33: 3-22.

Neer, E. J. (1995) Heterotrimeric G proteins: Organizers of transmembrane signals. Cell 80: 249-257.

Rodbell, M. (1995) Nobel Lecture. Signal transduction: Evolution of an idea. Bioscience Reports 15: 117-133.

Sheng, M. y M. J. Kim (2002) Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. Science 298: 776-780.

West, A. E. y otros 8 (2001) Calcium regulation of neuronal gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 11024-11031.

Articulos originales importantes

Bacskay, B. J. y otros 6 (1993) Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. Science 260: 222-226.

Burgess, G. M., P. P. Godfrey, J. S. McKinney, M. J. Berridge, R. F. Irvine y J.W. Putney (h.) (1984) The second messenger linking receptor activation to internal Ca release in liver. Nature 309: 63-66.

Connor, J. A. (1986) Digital imaging of free calcium changes and of spatial gradients in growing processes in single, mammalian central nervous system cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 6179-6183.

De Koninck, P. y H. Schulman (1998) Sensitivity of CaM kinase II to the frequency of Ca^{2+} oscillations. Science 279: 227-230.

Finch, E. A. y G. J. Augustine (1998) Local calcium signaling by IP_3 in Purkinje cell dendrites. Nature 396: 753-756.

Harris, B. A., J. D. Robishaw, S. M. Mumby y A. G. Gilman (1985) Molecular cloning of complementary DNA for the alpha subunit of the G protein that stimulates adenylate cyclase. Science 229: 1274-1277.

Kammermeier, P. J. y S. R. Ikeda (1999) Expression of RGS2 alters the coupling of metabotropic glutamate receptor la to M-type K^+ and N-type Ca^{2+} channels. Neuron 22: 819-829.

Krapt, A. S. y W. B. Anderson (1983) Phorbol esters increase the amount of Ca^{2+}, phospholipid-dependent protein kinase associated with plasma membrane. Nature 301: 621-623.

Lindgren, N. y otros 8 (2000) Regulation of tyrosine hydroxylase activity and phosphorylation at ser(19) and ser(40) via activation of glutamate NMDA receptors in rat striatum. J. Neurochem. 74: 2470-2477.

Miller, S. G. y M. B. Kennedy (1986) Regulation of brain type II Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorylation: A Ca^{2+}-triggered molecular switch. Cell 44: 861-870.

Northup, J. K., P. C. Sternweis, M. D. Smigel, L. S. Schleifer, E. M. Ross y A. G. Gilman (1980) Purification of the regulatory component of adenylate cyclase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 6516-6520.

Saitoh, T. y J. H. Schwartz (1985) Phosphorylation-dependent subcellular translocation of a Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase produces an autonomous enzyme in *Aplysia* neurons. J. Cell Biol. 100: 835-842.

Shen, K. y T. Meyer (1999) Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA receptor stimulation. Science 284: 162-166.

Su, Y. y otros 7 (1995) Regulatory subunit of protein kinase A: Structure of deletion mutant with cAMP binding domains. Science 269: 807-813.

Tao, X., S. Finkbeiner, D. B. Arnold, A. J. Shaywitz y M. E. Greenberg (1998) Ca^{2+} influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. Neuron 20: 709-726.

Tesmer, J. J., R. K. Sunahara, A. G. Gilman y S. R. Sprang (1997) Crystal structure of the catalytic domains of adenylyl cyclase in a complex with $G_{s\alpha}$-$GTP_{\gamma S}$. Science 278: 1907-1916.

Zhang, G., M. G. Kazanietz P. M. Blumberg y J. H. Hurley (1995) Crystal structure of the cys2 activator-binding domain of protein kinase C delta in complex with phorbol ester. Cell 81: 917-924.

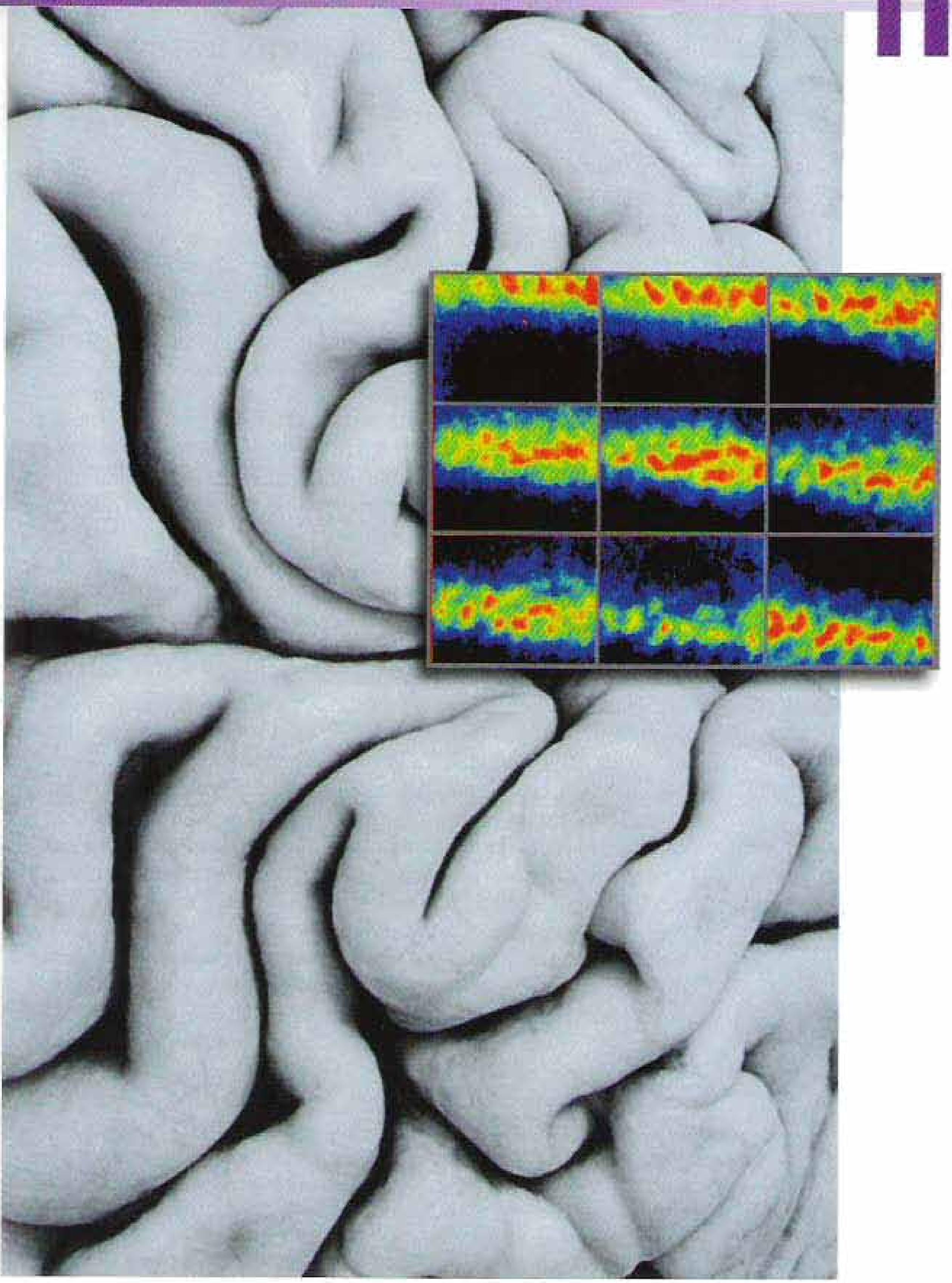
Libros

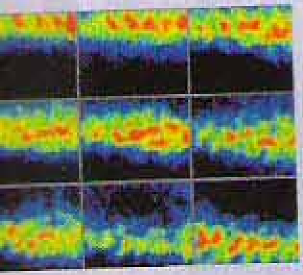
Alberts, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter (2002) *Molecular Biology of the Cell*, 4^a ed. New York: Garland Science.

Carafoli, E. y C. Klee (1999) *Calcium as a Celular Regulator*. New York: Oxford University Press.

Sensibilidad y procesamiento sensitivo

II





sta superficial de la corteza
sual primaria que muestra pa-
ones de actividad neural visua-
zados con técnicas de imágenes
pticas con señales intrínsecas
éase recuadro C en cap. 11).
ada panel ilustra la actividad
vocada mediante una delgada
nea vertical única. La progre-
ión suave de la región activada
esde el panel superior izquier-
o hasta el inferior derecho ilus-
ra el mapeo ordenado del espa-
io visual. El aspecto en parches
e la región activada en cada pa-
el refleja el mapeo columnar
de preferencia de orientación.
Las regiones en rojo son las más
activas, las que se observan en
negro, las menos activas. (Corte-
sía de Bill Bosking, Justin
Crowley, Tom Tucker y David
Fitzpatrick.)

UNIDAD II

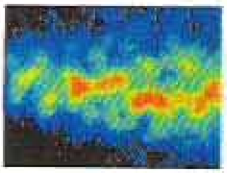
SENSIBILIDAD Y PROCESAMIENTO SENSITIVO

8 *Sistema somatosensitivo*
9 *Dolor*
10 *Visión: el ojo*
11 *Vías visuales centrales*
12 *Sistema auditivo*
13 *Sistema vestibular*
14 *Sentidos químicos*

La sensibilidad implica la capacidad para transducir, codificar y finalmente percibir información generada por los estímulos que se originan en el medio ambiente externo e interno. Gran parte del cerebro se dedica a estos aspectos. Aunque los sentidos básicos: la sensibilidad somática, la visión, la audición, la sensación vestibular y los sentidos químicos, son muy diferentes entre sí, algunas reglas fundamentales gobiernan la forma en que el sistema nervioso se ocupa de cada una de estas diversas modalidades. Las células nerviosas altamente especializadas denominadas receptores convierten la energía asociada con las fuerzas mecánicas, la luz, las ondas sonoras, las moléculas con olor o las sustancias químicas ingeridas en señales nerviosas –señales sensitivas aferentes– que transmiten información acerca del estímulo al encéfalo. Estas señales sensitivas aferentes activan las neuronas centrales capaces de representar tanto la naturaleza cualitativa como cuantitativa del estímulo (qué es y qué intensidad tiene) y, en algunas modalidades (sensibilidad somática, visión y audición), la localización del estímulo en el espacio (dónde está).

La evaluación clínica de los pacientes de rutina requiere un examen de los sistemas sensitivos para inferir la naturaleza y la localización de posibles problemas neurológicos. Por lo tanto, el conocimiento de dónde y cómo se transducen, transmiten, representan y procesan las diferentes modalidades sensitivas es esencial para conocer y tratar una amplia variedad de enfermedades. En consecuencia, estos capítulos que se refieren a la neurobiología de la sensibilidad sirven también para introducir algunas de las principales relaciones estructura/función en los componentes sensitivos del sistema nervioso.

Capítulo 8



Sistema somatosensitivo

Aspectos generales

El sistema somatosensitivo tiene dos componentes principales: un subsistema para la detección de estímulos mecánicos (p. ej., tacto leve, vibración, presión y tensión cutánea) y un subsistema para la detección de los estímulos dolorosos y la temperatura. En conjunto, estos dos subsistemas brindan a los seres humanos y otros animales la capacidad para identificar las formas y las texturas de los objetos, controlar las fuerzas internas y externas que actúan sobre el organismo en cualquier momento, y detectar situaciones que pueden ser nocivas. Este capítulo se centra en el subsistema mecanosensitivo; el subsistema de la percepción dolorosa y térmica se explica en el capítulo siguiente.

El procesamiento mecanosensitivo de los estímulos externos se inicia por la activación de una población diversa de mecanorreceptores cutáneos y subcutáneos en la superficie corporal que transmiten información hasta el sistema nervioso central para su interpretación y finalmente para la acción. Receptores adicionales localizados en los músculos, las articulaciones y otras estructuras profundas controlan las fuerzas mecánicas generadas por el sistema musculoesquelético y se denominan propioceptores. La información mecanosensitiva es transmitida al encéfalo por varias vías ascendentes que se encuentran paralelas a través de la médula espinal, el tronco del encéfalo y el tálamo, para alcanzar la corteza somatosensitiva primaria en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal. La corteza somatosensitiva primaria se proyecta a su vez a las cortezas de asociación de orden superior en el lóbulo parietal, y de nuevo a las estructuras subcorticales involucradas en el procesamiento de la información somatosensitiva.

Receptores somatosensitivos cutáneos y subcutáneos

Los receptores sensitivos especializados en los tejidos cutáneos y subcutáneos son abrumadoramente diversos (cuadro 8-1). Entre ellos, se incluyen las terminaciones nerviosas libres en la piel, las terminaciones nerviosas asociadas con especializaciones que actúan como amplificadores o filtros, y las terminaciones sensitivas asociadas con células transductoras especializadas que influyen en la terminación en virtud de contactos similares a sinapsis. De acuerdo con la función, esta variedad de receptores pueden dividirse en tres grupos: **mecanorreceptores**, **nociceptores** y **termorreceptores**. Sobre la base de su morfología, los receptores cercanos a la superficie corporal se pueden dividir en **libres** y **encapsulados**. Las especializaciones de nociceptores y termorreceptores se denominan **terminaciones nerviosas libres**, porque las ramas terminales amielínicas de estas neuronas se ramifican ampliamente en las regiones superiores de la dermis y la epidermis (y en algunos otros tejidos más profundos); en el capítulo 9 se explica su papel en la sensibilidad somática. La mayoría de

CUADRO 8-1.
Principales clases de receptores somatosensitivos

Tipo de receptor	*Características anatómicas*	*Axones asociados*[a] *(y diámetros)*	*Velocidades de conducción axónica*	*Localización*	*Función*	*Velocidad de adaptación*	*Umbral de activación*
Terminaciones nerviosas libres	Terminaciones nerviosas mínimamente especializadas	C, Aδ	2-20 m/s	Toda la piel	Dolor, temperatura, tacto grosero	Lenta	Alto
Corpúsculos de Meissner	Encapsulados; entre las papilas dérmicas	Aβ 6-12 μm		Principalmente piel glabra	Tacto, presión (dinámica)	Rápida	Bajo
Corpúsculos de Pacini	Encapsulados; revestimiento similar a las catáfilas de cebolla	Aβ 6-12 μm		Tejido subcutáneo, membranas interóseas, vísceras	Presión profunda, vibración (dinámica)	Rápida	Bajo
Discos de Merkel	Encapsulados; asociados con células liberadoras de péptidos	Aβ		Toda la piel, pelo, folículos	Tacto, presión (estática)	Lenta	Bajo
Corpúsculos de Ruffini	Encapsulados; orientados a lo largo de las líneas de tensión	Aβ 6-12 μm		Toda la piel	Estiramiento de la piel	Lenta	Bajo
Husos musculares	Altamente especializados (véanse fig. 8-5 y cap. 15)	Ia y II		Músculos	Longitud muscular	Tanto lenta como rápida	Bajo
Órganos tendinosos de Golgi	Altamente especializados (véase cap. 15)	Ib		Tendones	Tensión muscular	Lenta	Bajo
Receptores articulares	Mínimamente especializados	–		Articulaciones	Posición articular	Rápida	Bajo

[a] En las décadas de 1920 y 1930 hubo una clasificación virtualmente informal de los axones según su velocidad de conducción. Se distinguían tres categorías principales, llamadas A, B y C. A comprende los axones más grandes y más rápidos, C los axones más pequeños y más lentos. En general los axones de los mecanorreceptores caen en la categoría A. El grupo A se divide a su vez en los subgrupos designados α (los más rápidos); β y δ (los más lentos). Para confundir aún más el problema, los axones aferentes musculares suelen clasificarse en otros cuatro grupos: I (los más rápidos), II, III y IV (los más lentos), ¡con subgrupos designados con letras romanas en subíndices!

los otros receptores cutáneos muestra cierto grado de **encapsulación**, lo que ayuda a determinar la naturaleza de los estímulos a los que responden.

A pesar de su variedad, todos los receptores somatosensitivos funcionan fundamentalmente de la misma manera: los estímulos aplicados sobre la piel deforman o modifican de otro modo las terminaciones nerviosas, lo que a su vez afecta la permeabilidad iónica de la membrana de la célula receptora. Los cambios de permeabilidad generan una corriente despolarizante en la terminación nerviosa, y crean así un **potencial de receptor** (o **generador**) que desencadena potenciales de acción, como se describe en los capítulos 2 y 3. Este proceso global, en el que la energía de un estímulo se convierte en una señal eléctrica en la neurona sensitiva, se denomina **transducción sensitiva**, y es el primer paso fundamental en todo procesamiento sensitivo.

La *cualidad* de un estímulo mecanosensitivo, o cualquier otro, (o sea, lo que representa y dónde está) se encuentra determinada por las propiedades de

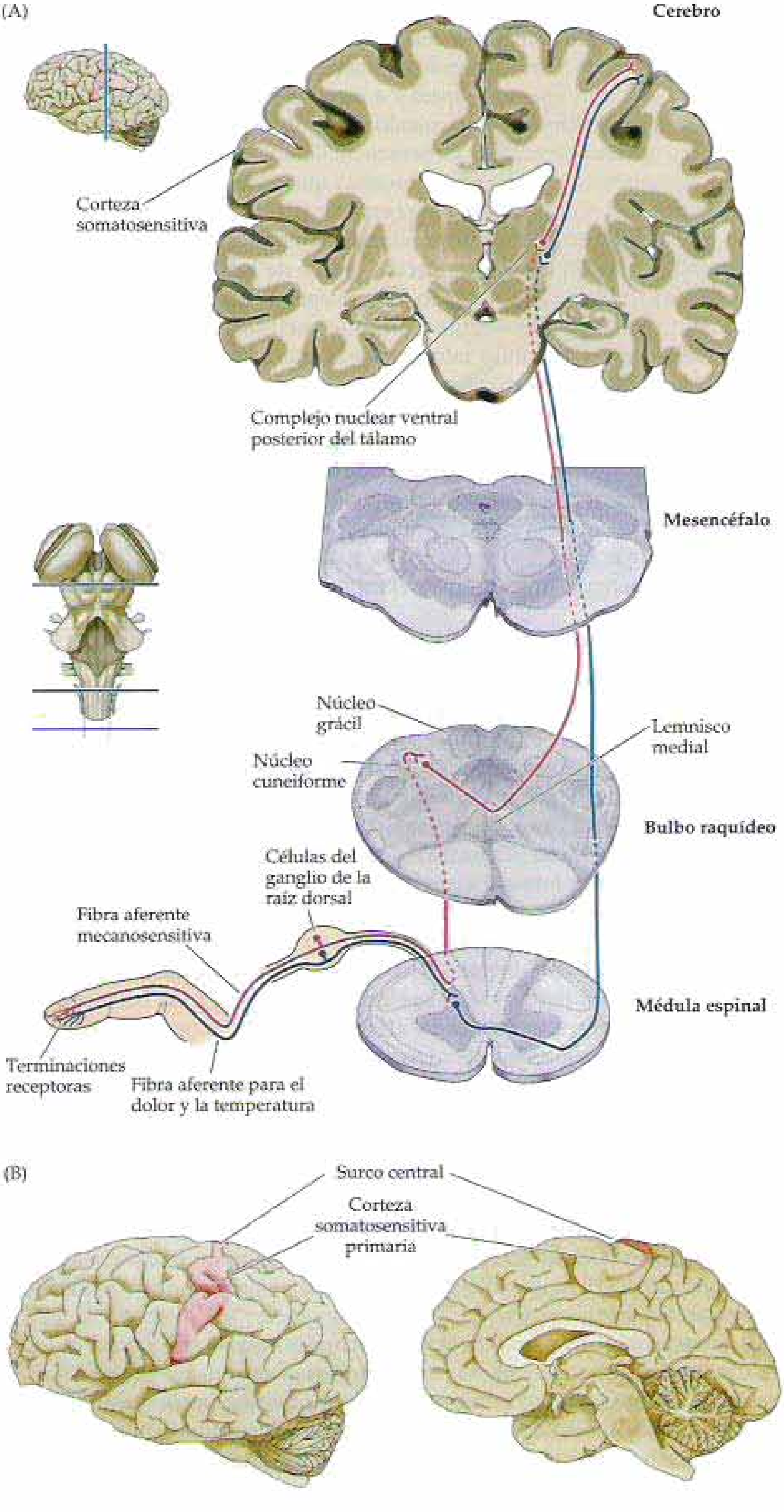

(A)
Cerebro
Corteza somatosensitiva
Complejo nuclear ventral posterior del tálamo
Mesencéfalo
Núcleo grácil
Núcleo cuneiforme
Lemnisco medial
Bulbo raquídeo
Células del ganglio de la raíz dorsal
Fibra aferente mecanosensitiva
Médula espinal
Terminaciones receptoras
Fibra aferente para el dolor y la temperatura
(B)
Surco central
Corteza somatosensitiva primaria

Fig. 8-1. Organización general del sistema somatosensitivo. **A.** La información mecanosensitiva sobre el cuerpo alcanza el encéfalo mediante un recorrido que involucra tres neuronas (en rojo). La primera sinapsis está formada por las terminales de los axones de proyección central de las células del ganglio de la raíz dorsal en las neuronas de los núcleos del tronco del encéfalo (aquí no se muestran las ramas locales involucradas en los reflejos espinales segmentarios). Los axones de estas neuronas de segundo orden hacen sinapsis sobre neuronas de tercer orden del complejo nuclear ventral posterior del tálamo, que a su vez envían sus axones a la corteza somatosensitiva primaria (en rojo). La información acerca del dolor y la temperatura toma un recorrido diferente (se muestra en azul; sistema anterolateral) y se explica en el próximo capítulo. **B.** Vistas lateral y mediosagital del encéfalo humano, que ilustran la localización aproximada de la corteza somatosensitiva primaria en el lóbulo parietal anterior, inmediatamente por detrás del surco central.

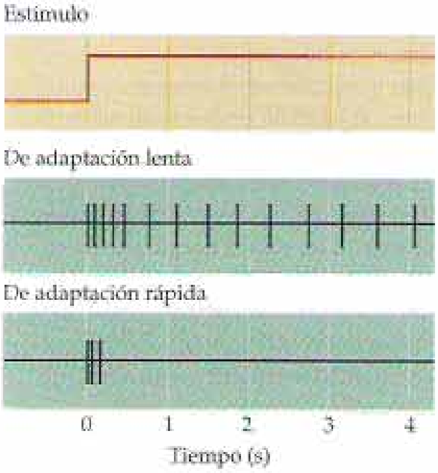


Fig. 8-2. Los mecanorreceptores de adaptación lenta siguen respondiendo a un estímulo, mientras que los de adaptación rápida sólo responden al inicio (y a menudo a la terminación) de la estimulación. Estas diferencias funcionales permiten que los mecanorreceptores brinden información acerca tanto de las cualidades estáticas (por medio de receptores de adaptación lenta) como dinámicas (mediante receptores de adaptación rápida) de un estímulo.

los receptores relevantes y por la localización de sus puntos diana centrales (fig. 8-1). La cantidad o la fuerza del estímulo es transmitida por la frecuencia de descarga de potenciales de acción desencadenada por el potencial de receptor (aunque esta relación es no lineal y a menudo es muy compleja). Algunos receptores disparan rápidamente cuando se presenta un estímulo por primera vez y luego quedan silenciosos en presencia de una estimulación continua (o sea que se "adaptan" al estímulo), mientras que otros generan una descarga sostenida en presencia de un estímulo continuo (fig. 8-2). La utilidad de la presencia de algunos receptores que se adaptan con rapidez y otros que lo hacen lentamente es proporcionar información acerca de las cualidades *dinámicas* como de las *estáticas* de un estímulo. Los receptores que se disparan especialmente en presencia de un estímulo y luego se vuelven quiescentes son en particular eficaces para transmitir información acerca de los cambios en la información que comunica el receptor; por el contrario, los receptores que siguen disparando transmiten información acerca de la presencia de un estímulo. En consecuencia, los receptores somatosensitivos y las neuronas que les dan origen por lo general se clasifican según el tipo de adaptación rápida o lenta (véase cuadro 8-1). Los receptores de **adaptación rápida** o **fásicos** responden al máximo, pero brevemente, a los estímulos; si el estímulo se mantiene su respuesta disminuye. Por el contrario, los receptores de **adaptación lenta** o **tónicos** siguen disparando mientras dura el estímulo.

Mecanorreceptores especializados en recibir información táctil

Cuatro tipos principales de mecanorreceptores encapsulados se especializan en proporcionar información al sistema nervioso central acerca del tacto, la presión, la vibración y la tensión cutánea: los corpúsculos de Meissner, los corpúsculos de Pacini, los discos de Merkel y los corpúsculos de Ruffini (fig. 8-3 y cuadro 8-1). En conjunto se denominan mecanorreceptores **de umbral bajo** (o de alta sensibilidad) porque aun la estimulación mecánica débil de la piel los induce a producir potenciales de acción. Todos los mecanorreceptores de umbral bajo están inervados por axones mielínicos relativamente grandes (tipo Aβ; véase cuadro 8-1), lo que asegura una transmisión central rápida de la información táctil.

Los **corpúsculos de Meissner**, que se ubican entre las papilas dérmicas inmediatamente por debajo de la epidermis de los dedos de las manos, las palmas y las plantas, son receptores alargados formados por una cápsula de tejido conectivo que comprende varias laminillas de células de Schwann. El centro de la cápsula contiene una fibra nerviosa aferente o más que generan potenciales de acción de adaptación rápida luego de una depresión cutánea mínima. Los corpúsculos de Meissner son los mecanorreceptores más frecuentes de la piel "glabra" (piel lisa o lampiña) (p. ej., los pulpejos de los dedos de las manos), y sus fibras aferentes representan alrededor del 40% de la inervación sensitiva de la mano humana. Estos corpúsculos son en particular eficientes para traducir información a partir de las vibraciones de relativamente baja frecuencia (30-50 Hz) que se desarrollan cuando se mueven objetos texturados a través de la piel.

Los **corpúsculos de Pacini** son terminaciones encapsuladas grandes localizadas en el tejido subcutáneo (y más profundamente en las membranas interóseas y los mesenterios intestinales). Estos receptores difieren de los corpúsculos de Meissner en su morfología, distribución y umbral de respuesta. El corpúsculo de Pacini posee una cápsula en catáfilas de cebolla en la que

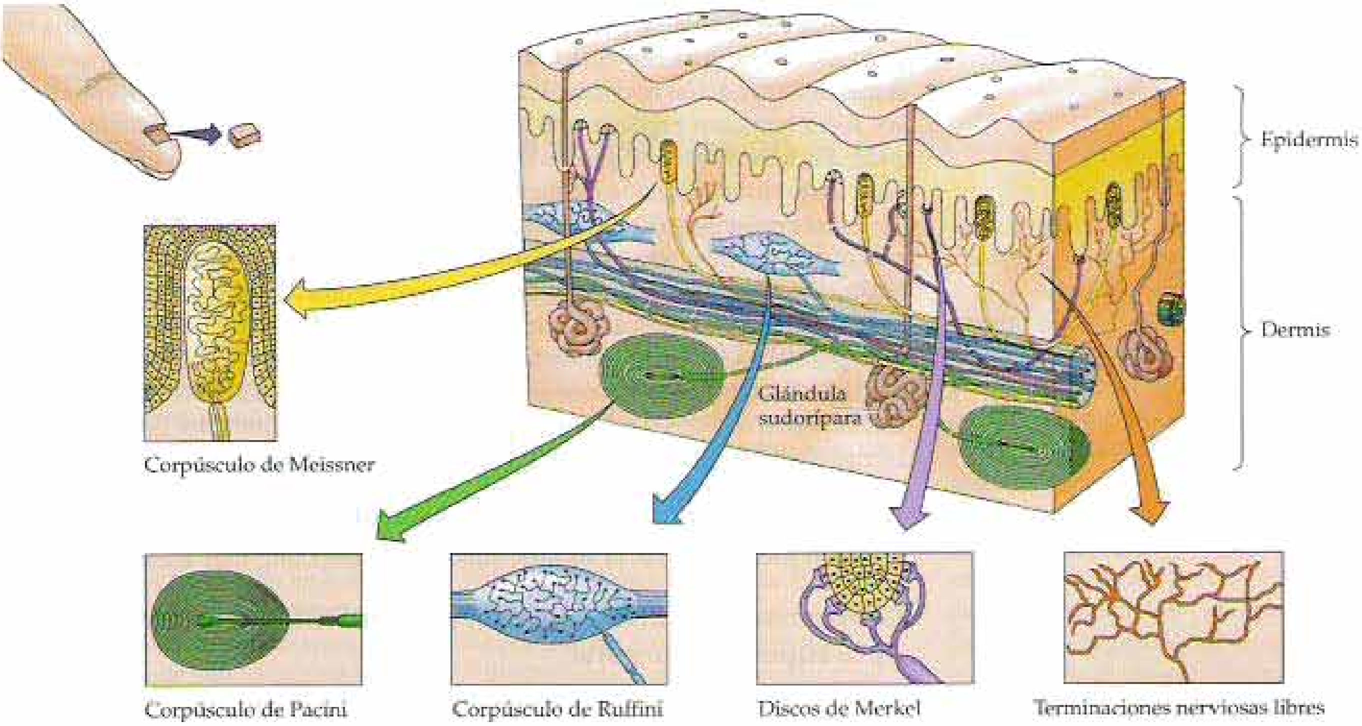


Fig. 8-3. La piel alberga una variedad de mecanorreceptores con diferencias morfológicas. En este diagrama se presenta la piel lisa y sin pelo (también llamada glabra) del pulpejo. En el cuadro 8-1 se resumen las características principales de los distintos tipos de receptores. (Tomado de Darian-Smith, 1984.)

un centro interno de laminillas de membrana está separado de una laminilla externa por un espacio lleno de líquido. Uno o más axones aferentes de adaptación rápida se localizan en el centro de esta estructura. La cápsula actúa nuevamente como filtro y en este caso permite que sólo alteraciones transitorias en las altas frecuencias (250-350 Hz) activen las terminaciones nerviosas. Los corpúsculos de Pacini se adaptan más rápido que los de Meissner, y tienen un umbral de respuesta más bajo. Estos atributos sugieren que los corpúsculos de Pacini participan en la discriminación de las texturas de superficie fina o de otros estímulos en movimiento que producen una vibración de alta frecuencia de la piel. Para corroborar esta suposición, la estimulación de las fibras aferentes de los corpúsculos de Pacini en los seres humanos induce una sensación de vibración o cosquilleo. Estos corpúsculos conforman el 10%-15% de los receptores cutáneos de la mano. Es probable que los corpúsculos de Pacini que están localizados en las membranas interóseas detecten vibraciones transmitidas al esqueleto. Terminaciones estructuralmente similares halladas en los picos de patos y gansos, así como en las patas de grullas y garzas reales detectan vibraciones en el agua; estas terminaciones en las alas de las aves capaces de volar detectan las vibraciones producidas por las corrientes de aire. Dado que estos receptores se adaptan con rapidez, tanto los corpúsculos de Meissner como los de Pacini brindan información sobre todo de las características dinámicas de los estímulos mecánicos.

Entre los mecanorreceptores dinámicos de adaptación lenta se incluyen los **discos de Merkel** y los **corpúsculos de Ruffini** (véanse fig. 8-3 y cuadro 8-1). Los discos de Merkel se localizan en la epidermis, donde se alinean con precisión en las papilas que están por debajo de las crestas dérmicas. Representan alrededor del 25% de los mecanorreceptores de la mano y son en particular densos en los pulpejos de los dedos, los labios y los genitales externos. La fibra nerviosa de adaptación lenta asociada con cada disco de Merkel se ensancha en una terminación con forma de platillo que está aplicada íntimamente a otra célula especializada que contiene vesículas que aparentemente liberan péptidos que modulan la terminación nerviosa. La estimulación selectiva de estos receptores en los seres humanos produce una sensación de presión leve. Estas distintas propiedades hacen suponer que los discos de Merkel desempeñan un papel importante en la discriminación estática de formas, bordes y texturas ásperas.

Los corpúsculos de Ruffini, si bien son estructuralmente similares a otros receptores táctiles, no se conocen tan bien. Estas especializaciones capsulares fusiformes y alargadas se ubican en la profundidad de la piel, y en los ligamentos y los tendones. El eje mayor del corpúsculo suele tener una orientación paralela a las líneas de tensión de la piel; por lo tanto, los corpúsculos de Ruffini son en particular sensibles al estiramiento producido por los movimientos de los dedos o las extremidades. Constituyen alrededor del 20% de los receptores en la mano humana y no producen sensaciones táctiles particulares cuando se estimulan con electricidad. Si bien aún hay cierta duda acerca de su función, es probable que respondan fundamentalmente a los estímulos de generación interna (véase la sección sobre propiocepción, más adelante).

Diferencias en la discriminación mecanosensitiva a través de la superficie corporal

La precisión con la cual los estímulos táctiles pueden sentirse varía de una región del cuerpo a otra, fenómeno que ilustra algunos otros principios de la sensibilidad somática. La figura 8-4 muestra los resultados de un experimen-

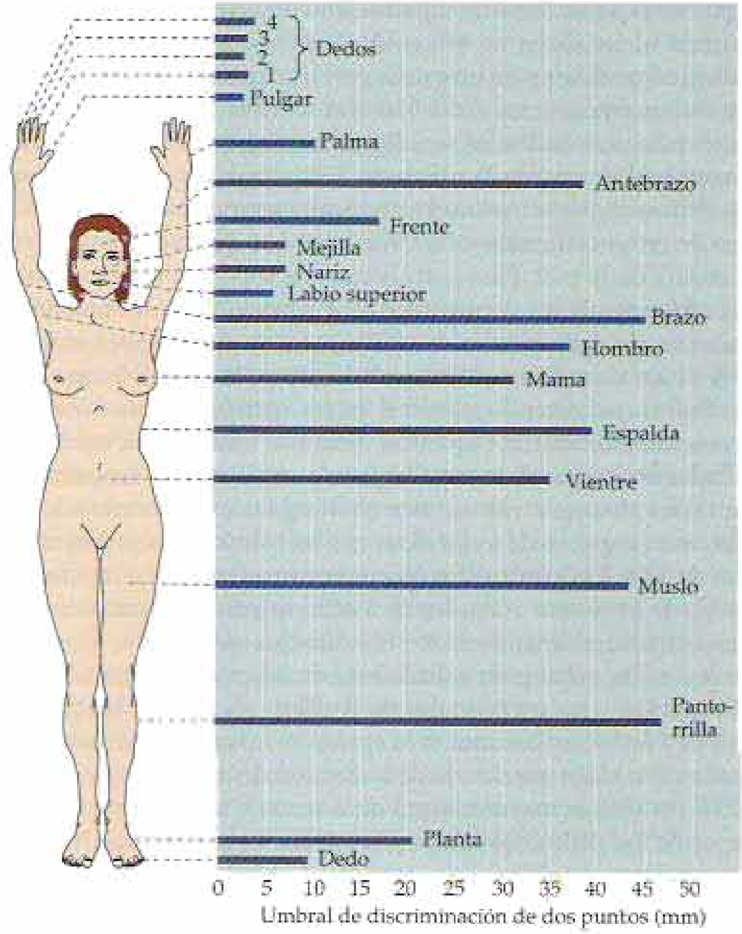


Fig. 8-4. Variación en la sensibilidad de la discriminación táctil en función de la localización sobre la superficie corporal, medida aquí por la discriminación de dos puntos. (Tomado de Weinstein, 1968.)

Recuadro A

Campos receptivos y mapas sensitivos en el grillo

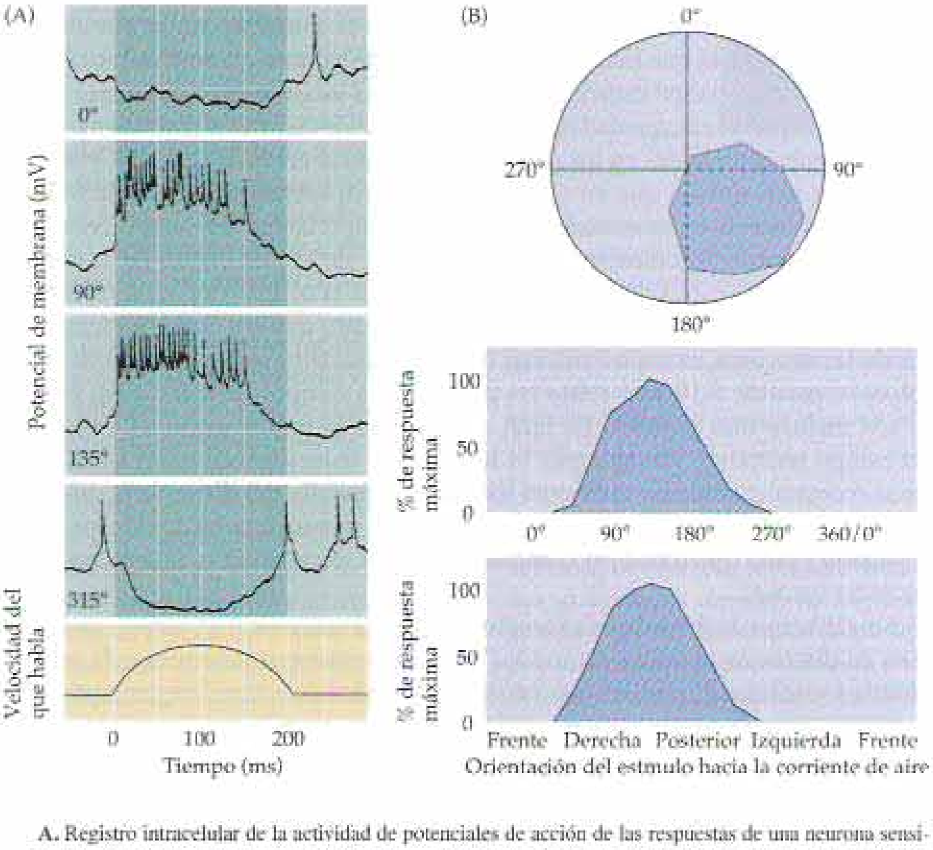
A partir del estudio del encéfalo de los mamíferos surgieron dos principios de la organización somatosensitiva: 1) las neuronas individuales están reguladas según aspectos particulares de ciertos estímulos complejos y 2) estas cualidades del estímulo están representadas en forma ordenada en regiones relevantes del sistema nervioso. Estos principios se aplican de igual modo a los invertebrados, incluido el equivalente del sistema somatosensitivo en insectos como grillos, saltamontes y cucarachas.

En el grillo, la estimulación táctil más importante para el animal proviene de corrientes de aire que desplazan pelos sensitivos de estructuras sensitivas bilateralmente simétricas denominadas cercos. La localización y la estructura de los pelos específicos de los cercos les permiten ser desplazados por corrientes de aire de diferentes direcciones y velocidades (fig. A). En consecuencia, las neuronas sensitivas periféricas asociadas con los pelos representan la gama completa de direcciones y velocidades de las corrientes de aire que llegan al animal. Esta información se transporta centralmente y está representada de manera sistemática en una región del sistema nervioso central del grillo denominada ganglio terminal.

Las neuronas individuales de este ganglio se corresponden con los pelos de los cercos y tienen campos receptivos y propiedades de respuesta que representan una gama completa de direcciones y velocidades para las fuerzas mecánicas extrínsecas, incluidas las corrientes de aire (fig. B). En el grillo, la importancia de esta información radica entre otras cosas en detectar la dirección y la velocidad de los objetos que llegan para luego ejecutar programas motores para el escape. (Ésa es también la importancia probable de esta representación en las cucarachas, que cuales pueden escapar así a las consecuencias de un pie humano que se aproxima.)

En forma muy similar al sistema somatosensitivo de los mamíferos, los aferentes sensitivos primarios se proyectan hacia el ganglio terminal en forma ordenada, de modo que hay un mapa somatotópico de las direcciones de las corrientes de aire. Asimismo, al igual que en los mamíferos, las neuronas individuales dentro de esta representación están reguladas hacia aspectos específicos de las fuerzas mecánicas que actúan sobre el grillo.

Estas características del sistema mecanosensitivo de los insectos demuestran que las funciones somatosensitivas son básicamente similares entre una amplia gama de animales. En efecto, cualquiera sea la modalidad sensitiva, la organización del sistema nervioso, o la identidad del organismo, es probable que la especificidad del estímulo se refleje en campos receptivos de neuronas individuales y que haya un mapa ordenado de esos campos receptivos en un mapa topográfico o computacional en el encéfalo del animal.



A. Registro intracelular de la actividad de potenciales de acción de las respuestas de una neurona sensitiva individual a diferentes direcciones de una corriente de viento. **B.** Los gráficos indican el campo receptivo de esta neurona para la dirección del viento (arriba) y la curva de regulación para la descarga selectiva de la neurona a su dirección preferida. (Tomado de Miller y col., 1991.)

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

Campos receptivos y mapas sensitivos en el grillo

Bibliografía

Jacobs, G. A. y F. E. Theunissen (1996) Functional organization of a neural map in the cricket cercal sensory system. J. Neurosci. 16: 769-784.

Miller, J. P., G. A. Jacobs y F. E. Theunissen (1991) Representation of sensory information in the cricket cercal sensory system. I. Response properties of the primary interneurons. J. Neurophys. 66: 1680-1688.

Murphey, R. K. (1981) The structure and development of somatotopic map in crickets: The cercal afferent proyection. Dev. Biol. 88: 236-246.

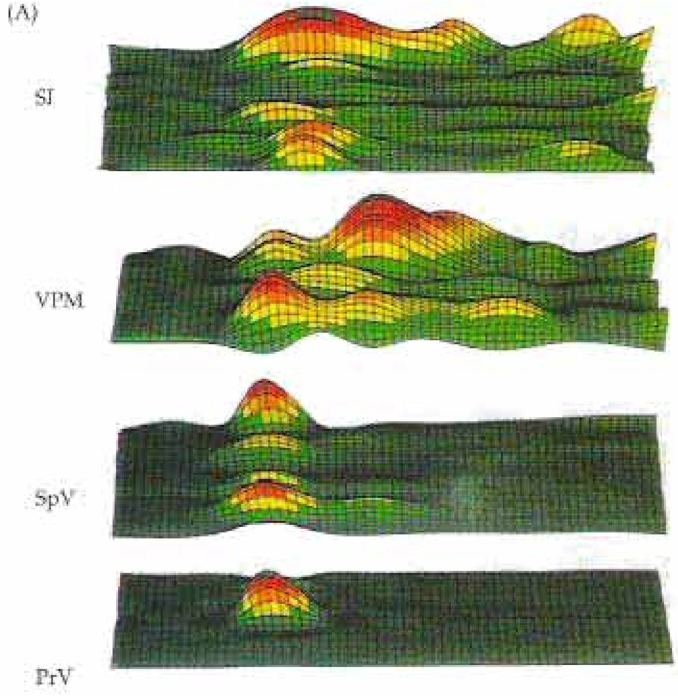
Murphey, R. K. y H. V. B. Hirsch (1982) From cat to cricket: The genesis of response selectivity of interneurons. Curr. Topics Dev. Biol. 17:241-256.

to en el que se midió la variación en la capacidad táctil a través de la superficie corporal mediante la **discriminación de dos puntos**. Esta técnica mide la distancia mínima interestímulo necesaria para percibir dos estímulos aplicados simultáneamente como distintos (p. ej., las indentaciones de las puntas de un compás). Estos estímulos aplicados en la piel del pulpejo se perciben como separados sólo si entre ellos hay una distancia de 2 mm como mínimo. Por el contrario, ¡los mismos estímulos aplicados en el antebrazo no se perciben como distintos hasta que tienen una separación de 40 mm como mínimo! Esta diferencia regional pronunciada en la capacidad táctil se explica porque los mecanorreceptores encapsulados que responden a los estímulos son tres a cuatro veces más abundantes en los pulpejos que en otras áreas de la mano, y muchas veces más densos que en el antebrazo. Las diferencias en el tamaño de los campos receptivos neuronales también son importantes. El campo **receptivo** de una neurona somatosensitiva es la región de la piel dentro de la cual un estímulo táctil evoca una respuesta sensitiva en la célula o su axón (recuadros A y B). El análisis de la mano humana muestra que los campos receptivos de las neuronas mecanosensitivas tienen un diámetro de 1-2 mm sobre los pulpejos, pero de 5-10 mm sobre las palmas. Los campos receptivos del brazo son incluso más grandes. Es fácil comprender la importancia del tamaño del campo receptivo. Por ejemplo, si los campos receptivos de todas las neuronas receptoras cutáneas cubrieran toda la almohadilla del dedo, sería difícil o imposible discriminar dos estímulos separados espacialmente aplicados en el pulpejo (dado que todos los campos receptivos retornarían la misma información espacial).

Sin embargo, la densidad de receptores y los tamaños de los campos receptivos en diferentes regiones no son los únicos factores que determinan la sensibilidad somática. El análisis psicofísico del rendimiento táctil sugiere que se necesita algo más que la periferia cutánea para explicar las variaciones en la percepción táctil. Por ejemplo, los umbrales sensitivos en las pruebas de discriminación de dos puntos varían con la práctica, la fatiga y el estrés. También es importante el significado de los estímulos; aun cuando usemos ropa la mayor parte del día, por lo general ignoramos la estimulación táctil que produce. Cierto aspecto del sistema mecanosensitivo nos permite filtrar esta información y prestar atención sólo cuando es necesario. El fenómeno fascinante de las sensaciones de "miembro fantasma" después de una amputación (véa-

Recuadro B

Aspectos dinámicos de los campos receptivos somatosensitivos



A. Los registros simultáneos con electrodos en ratas que realizan actividades permiten controlar la propagación espaciotemporal de la activación neuronal a través de varios niveles del sistema somatosensitivo luego de la estimulación (de un solo bigote facial, en este ejemplo). Estos gráficos tridimensionales representan patrones de actividad de conjunto neuronal en cada nivel de la vía. El eje x representa el tiempo posestímulo en ms, el eje y, el número de neuronas registrado en cada nivel; el gradiente codificado por colores en el eje z muestra la respuesta de las neuronas, con el rojo como la descarga más alta y el verde la más baja. SI, corteza somatosensitiva; VPM, núcleo ventral posteromedial del tálamo; SpV, núcleo espinal del complejo trigeminal del tronco del encéfalo; PrV, núcleo principal del complejo trigeminal del tronco del encéfalo. (Tomado de Nicolelis y col., 1997.)

Cuando los seres humanos exploran los objetos con sus manos, numerosos contactos entre la piel y la superficie del objeto generan patrones extraordinariamente complejos de estímulos táctiles. En consecuencia, el sistema somatosensitivo debe procesar señales que cambian continuamente en el tiempo. No obstante, de rutina nosotros discriminamos el tamaño, la textura y la forma de los objetos con gran precisión. Hasta hace poco la estructura temporal de estos estímulos no se consideraba una variable importante para caracterizar las propiedades fisiológicas de las neuronas somatosensitivas. Por ejemplo, la definición clásica de campo receptivo de una neurona somatosensitiva toma en cuenta sólo el área global de la superficie corporal que produce una variación importante en la frecuencia de descarga de la neurona. Por la misma razón, los mapas topográficos en el sistema somatosensitivo se interpretaron como prueba de que el procesamiento de la información táctil comprende criterios primariamente espaciales.

El advenimiento del registro con varios electrodos para controlar en forma simultánea la actividad de grandes poblaciones de neuronas aisladas comenzó a modificar este punto de vista "estático" del sistema somatosensitivo. Tanto en los primates como en los roedores este enfoque mostró que los campos receptivos de las neuronas corticales y subcorticales varían en función del tiempo. La neurona responde de modo diferente a un estímulo definido especialmente a medida que el período de investigación prosigue (véanse figs. A y B).

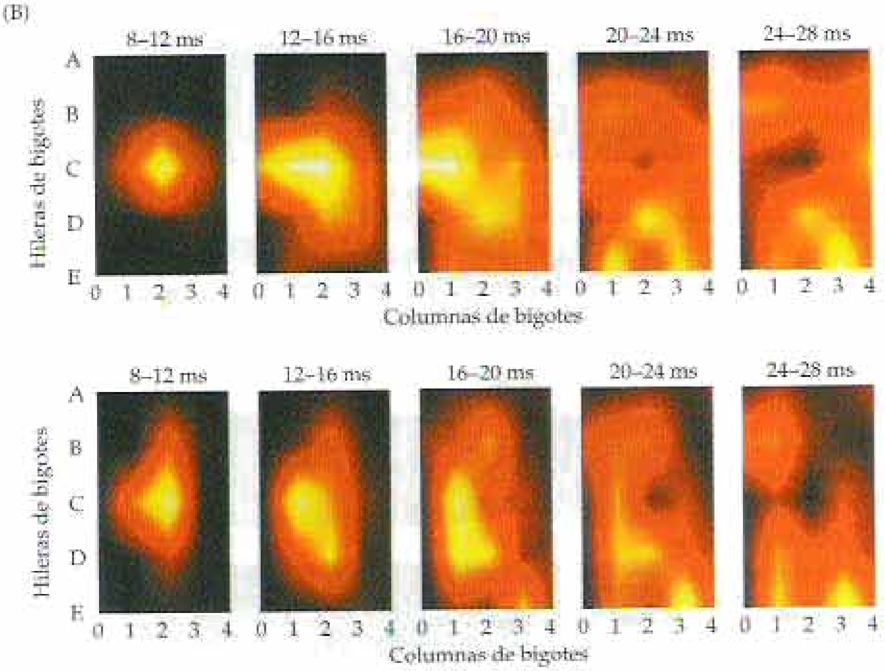
Este acoplamiento de espacio y tiempo también puede demostrarse en el nivel de los mapas somatotópicos. Mediante el registro simultáneo de la actividad de neuronas aisladas localizadas en diferentes regiones del mapa, es evidente que la estimulación de un área pequeña de la piel tiende a excitar cada vez más neuronas a medida que transcurre el tiempo. Por lo tanto, muchas más neuronas que las localizadas en el área del mapa que representa directamente la piel estimulada responden realmente al estímulo, si bien con latencias más prolongadas.

El resultado final de estas respuestas neuronales más complejas es el surgimiento de representaciones espaciotemporales en todos los niveles del sistema somatosentitivo. Por lo tanto, al contrario de la idea clásica de los campos receptivos, el sistema somatosensitivo procesa información de forma dinámica. Este procesamiento no es sólo relevante para la operación normal del sistema, sino que también puede explicar

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Aspectos dinámicos de los campos receptivos somatosensitivos



B. Campos receptivos de dos neuronas corticales de dos animales diferentes. Cada panel representa la matriz de los bigotes en el hocico de los animales (las columnas de bigotes están sobre el eje *x* y las hileras de bigotes están sobre el eje *y*) por un período de 4 ms de tiempo posestímulo. En un período particular, el centro del campo receptivo se define como el bigote que produce la máxima magnitud de respuesta (amarillo). Obsérvese que los centros de los campos receptivos cambian en función del tiempo. (Tomado de Ghazanfar y Nicolelis, 1998.)

ciertos aspectos de la plasticidad del adulto (véase cap. 24).

Bibliografía

Ghazanfar, A. A. y M. A. L. Nicolelis (1999) Spatiotemporal properties of layer V neurons of the rat primary somatosensory cortex. Cereb. Cortex 4:348-361.

Nicolelis, M. A. L., A. A. Ghazanfar, B. Faggin, S. Wotaw y L. M. O. Oliveira (1997) Reconstructing the engram: Simultaneous, multiple site, many single neuron recordings. Neuron 18: 529-537.

Nicolelis, M. A. L. y otros 7 (1998) Simultaneous encoding of tactile information by three primate cortical areas. Nature Neurosci. 1: 621-630.

se recuadro C en cap. 9) proporciona otros indicios de que la percepción táctil no se explica del todo por la información periférica que viaja centralmente. Es indudable que el sistema nervioso central desempeña un papel activo en la determinación de nuestra percepción de las fuerzas mecánicas que actúan sobre nosotros.

Mecanorreceptores especializados en la propiocepción

Mientras los mecanorreceptores cutáneos brindan información derivada de estímulos externos, otra clase importante de receptores proporciona información acerca de las fuerzas mecánicas que surgen del propio cuerpo. Éstos se denominan **propioceptores**, lo que significa más o menos "receptores de sí mismos". El propósito de los propioceptores es fundamentalmente brindar información detallada y continua acerca de la posición de las extremidades y otras partes del cuerpo en el espacio (también hay mecanorreceptores especializados en el corazón y los grandes vasos para brindar información acerca de la presión arterial, pero estas neuronas se consideran parte del sistema motor visceral; véase cap. 20). Los mecanorreceptores de umbral bajo, entre los que se incluyen los husos musculares, los órganos tendinosos de Golgi y los receptores articulares, brindan este tipo de información sensitiva, que es esencial para la ejecución precisa de movimientos complejos. Es en particular importante una información acerca de la posición y el movimiento de la cabeza; en este caso los propioceptores son ayudados por el sistema vestibular especializado, que se considera por separado en el capítulo 13.

El conocimiento más detallado sobre la propiocepción deriva de estudios de los **husos musculares**, que están en todos los músculos estriados (esqueléticos), a excepción de algunos. Los husos musculares presentan cuatro a ocho **fibras musculares intrafusales** rodeadas por una cápsula de tejido conectivo. Las fibras intrafusales están distribuidas entre las fibras comunes (extrafusales) de músculo esquelético en una disposición paralela (fig. 8-5). En las más grandes de las varias fibras intrafusales, los núcleos están reunidos en una región expandida del centro de la fibra denominada bolsa; de ahí el nombre *fibras en bolsa nuclear*. Los núcleos en las dos a seis fibras intrafusales restantes más pequeñas están alineados en una hilera única, por eso se denominan *fibras en cadena nuclear*. Los axones sensitivos mielínicos pertenecientes al grupo Ia inervan los husos musculares rodeando la porción media de ambos tipos de fibras intrafusales (véanse fig. 8-5 y cuadro 8-1). La terminación axónica se conoce como **terminación sensitiva primaria** del huso. La inervación secundaria la llevan a cabo axones del grupo II que inervan las fibras en cadena nuclear y brindan una rama menor para las fibras en bolsa nuclear. Las fibras musculares intrafusales se contraen cuando reciben la orden de hacerlo por acción de los axones motores derivados de un pool de neuronas motoras especializadas en la médula espinal (denominadas **neuronas motoras** γ). La función principal de los husos musculares es proporcionar información acerca de la longitud del músculo (o sea, el grado en el que se estiran). En los capítulos 15 y 16 se observa un relato detallado de cómo funcionan estos receptores importantes durante el movimiento.

La densidad de los husos varía en los músculos humanos. Los que son grandes y generan movimientos groseros tienen relativamente pocos husos; por el contrario, los músculos extraoculares y los intrínsecos de la mano y el cuello se encuentran ricamente provistos de husos, lo que refleja la importancia de los movimientos oculares precisos, la necesidad de manipular objetos con gran fineza y la demanda continua de una posición precisa de la cabeza.

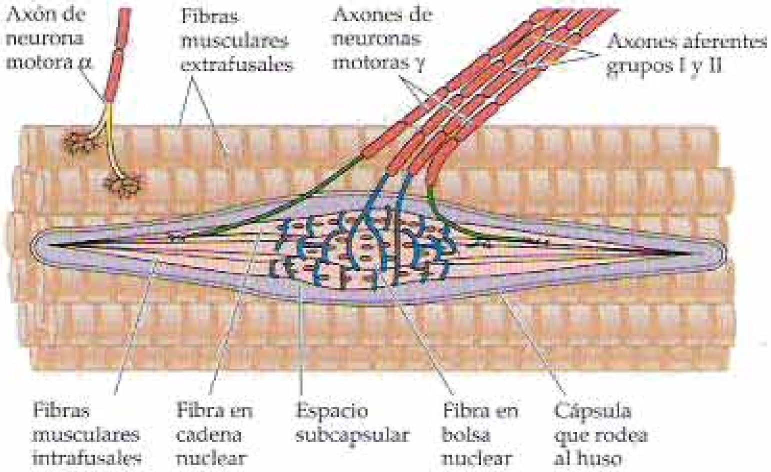

Axón de neurona motora α
Fibras musculares extrafusales
Axones de neuronas motoras γ
Axones aferentes grupos I y II
Fibras musculares intrafusales
Fibra en cadena nuclear
Espacio subcapsular
Fibra en bolsa nuclear
Cápsula que rodea al huso

Fig. 8-5. Un huso muscular y varias fibras musculares extrafusales. Véase el texto para una descripción. (Tomado de Matthews, 1964.)

Esta relación entre la densidad de receptores y el tamaño del músculo es compatible con la generalización de que el aparato sensitivomotor en todos los niveles del sistema nervioso es mucho más rico para los músculos de la mano, la cabeza, los órganos del habla y otras partes del cuerpo que se utilizan para realizar tareas en especial importantes y exigentes. En algunos músculos, los husos faltan por completo, por ejemplo, en el oído medio, ya que no requieren el tipo de retroalimentación que brindan estos receptores.

Mientras los husos musculares se especializan en los cambios de señales en la *longitud* muscular, los mecanorreceptores de umbral bajo de los tendones informan al sistema nervioso central acerca de los cambios en la *tensión* muscular. Estos mecanorreceptores, denominados **órganos tendinosos de Golgi**, están inervados por ramas de aferentes grupo IB y se distribuyen entre las fibras de colágeno que forman los tendones (véase cap. 15).

Por último, los mecanorreceptores de adaptación rápida que están en las articulaciones y a su alrededor recogen información dinámica acerca de la posición de las extremidades y el movimiento articular. Estos **receptores articulares** aún son poco conocidos.

Exploración táctil activa

La discriminación táctil –esto es, percibir la forma o la textura detallada de un objeto– implica normalmente la exploración activa. Entre los seres humanos, se logra al usar las manos para tomarlos y manipularlos, o moviendo los dedos a través de una superficie de modo que se establezca una secuencia de contactos entre la piel y el objeto de interés. La evidencia psicofísica indica que el movimiento relativo entre la piel y una superficie es el requerimiento único más importante para una discriminación precisa de la textura. Algunos experimentos en animales confirman la dependencia de la discriminación táctil de la exploración activa. Las ratas, por ejemplo, discriminan la textura mediante los movimientos rítmicos de sus bigotes que barren la superficie. Este tacto activo o **háptico**, comprende la interpretación de patrones temporoespaciales complejos de estímulos que es probable que activen muchas clases de mecanorreceptores. También requiere interacciones dinámicas entre señales motoras y sensitivas, que quizás inducen respuestas sensitivas en las neuronas centrales que difieren de las respuestas de las mismas células durante la estimulación pasiva de la piel (véase recuadro B).

Vía aferente principal para la información mecanosensitiva: sistema cordonal posterior-lemnisco medial

Los potenciales de acción generados por estímulos táctiles y otros estímulos mecanosensitivos son transmitidos a la médula espinal por axones sensitivos aferentes dispuestos a través de los nervios periféricos. Los cuerpos de las células neuronales que dan origen a estos axones de primer orden se localizan en los **ganglios de las raíces dorsales** (o **sensitivos**) asociados con cada nervio espinal segmentario (véase fig. 8-1 y recuadro C). Las células de los ganglios de las raíces dorsales también se conocen como **neuronas de primer orden**, porque inician el proceso sensitivo. Por lo tanto, las células ganglionares dan origen a axones periféricos largos que terminan en las especializaciones de los receptores somáticos ya descritos, así como axones centrales más cortos que alcanzan la región dorsolateral de la médula espinal a través de las **raíces dorsales** (**sensitivas**) de cada segmento de la médula espinal. Las fibras mielínicas grandes que inervan los mecanorreceptores de umbral bajo derivan de las neuronas más grandes de estos ganglios, mientras que las células ganglionares más pequeñas dan origen a fibras nerviosas aferentes de tamaño menor que terminan en nociceptores y termorreceptores de umbral alto (véase cuadro 8-1).

Sea que pertenezcan al sistema mecanosensitivo o al sistema termoalgésico, los axones de primer orden que transmiten información desde los receptores somáticos tienen diferentes patrones de terminación en la médula espinal y definen distintas vías somatosensitivas en el interior del sistema nervioso central (véase fig. 8-1). La **vía cordonal posterior-lemnisco medial** transmite la mayoría de la información desde los mecanorreceptores que median la discriminación táctil y la propiocepción (fig. 8-6); la **vía espinotalámica (anterolateral)** media la sensibilidad termoalgésica y se describe en el capítulo 9. Esta diferencia en las vías aferentes de estas modalidades es una de las razones para el tratamiento por separado de la sensibilidad termoalgésica.

Después de entrar en la médula espinal, los axones de primer orden que transmiten información desde los mecanorreceptores periféricos se bifurcan en las ramas ascendentes y descendentes, que a su vez envían ramas colaterales a varios segmentos medulares. Algunas ramas colaterales penetran el asta dorsal de la médula y hacen sinapsis sobre neuronas localizadas principalmente en una región denominada láminas III-V de Rexed. Estas sinapsis median, entre otras cosas, los reflejos segmentarios como el "reflejo rotuliano" o reflejo miotático descrito en el capítulo 1, y se consideran además en los capítulos 15 y 16. Sin embargo, la rama principal de los axones entrantes asciende homolateralmente a través de las **columnas dorsales** (también denominados *cordones posteriores*) de la médula, en todo el camino hasta el bulbo inferior, donde termina haciendo contacto con **neuronas de segundo orden** en los **núcleos grácil** y **cuneiforme** (denominados en conjunto **núcleos de la columna dorsal**; véanse figs. 8-1 y 8-6A). Los axones de las columnas dorsales están organizados topográficamente de modo que las fibras que transmiten información desde las extremidades inferiores se encuentran en la subdivisión medial de las columnas dorsales, llamada **tracto grácil**, lo que tiene cierta importancia en la localización clínica de la lesión nerviosa. La subdivisión lateral, denominada **tracto cuneiforme**, contiene axones que transmiten información de las extremidades superiores, el tronco y el cuello. A nivel del tórax superior, las columnas dorsales representan más de un tercio del área de corte transversal de la médula espinal humana.

A pesar de su tamaño, las lesiones limitadas a las columnas dorsales de la médula espinal tanto en los seres humanos como en los monos tienen un efecto leve sobre la ejecución de tareas táctiles simples. Sin embargo, impiden la capacidad para detectar la dirección y la velocidad de los estímulos táctiles, y degradan la capacidad de sentir la posición de las extremidades en el espacio. Las lesiones de las columnas dorsales también pueden reducir la capacidad de un paciente para iniciar movimientos activos relacionados con la exploración táctil. Por ejemplo, a esos individuos les cuesta reconocer números y letras dibujados sobre la piel. El déficit relativamente leve que sigue a las lesiones de las columnas dorsales presumiblemente se explica porque algunos axones responsables de la mecanorrecepción cutánea también se encuentran en la vía espinotalámica (termoalgésica), como se describe en el capítulo 9.

Las neuronas de relevo de segundo orden en los núcleos de las columnas dorsales envían sus axones a la porción somatosensitiva del tálamo (véase fig. 8-6A). Estos axones se proyectan a la porción dorsal de cada lado del tronco del encéfalo inferior, donde forman el **tracto arciforme interno**. Los axones

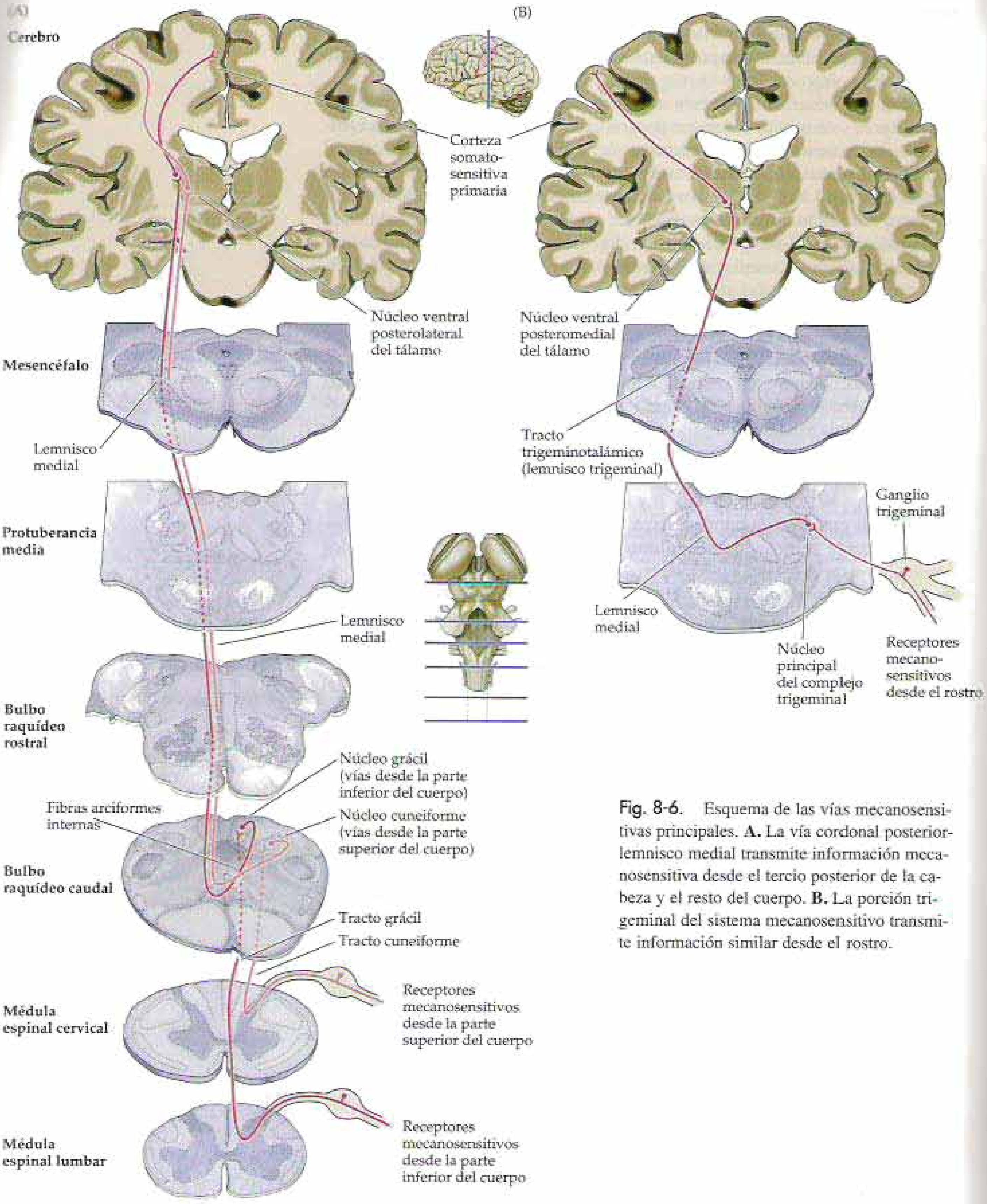
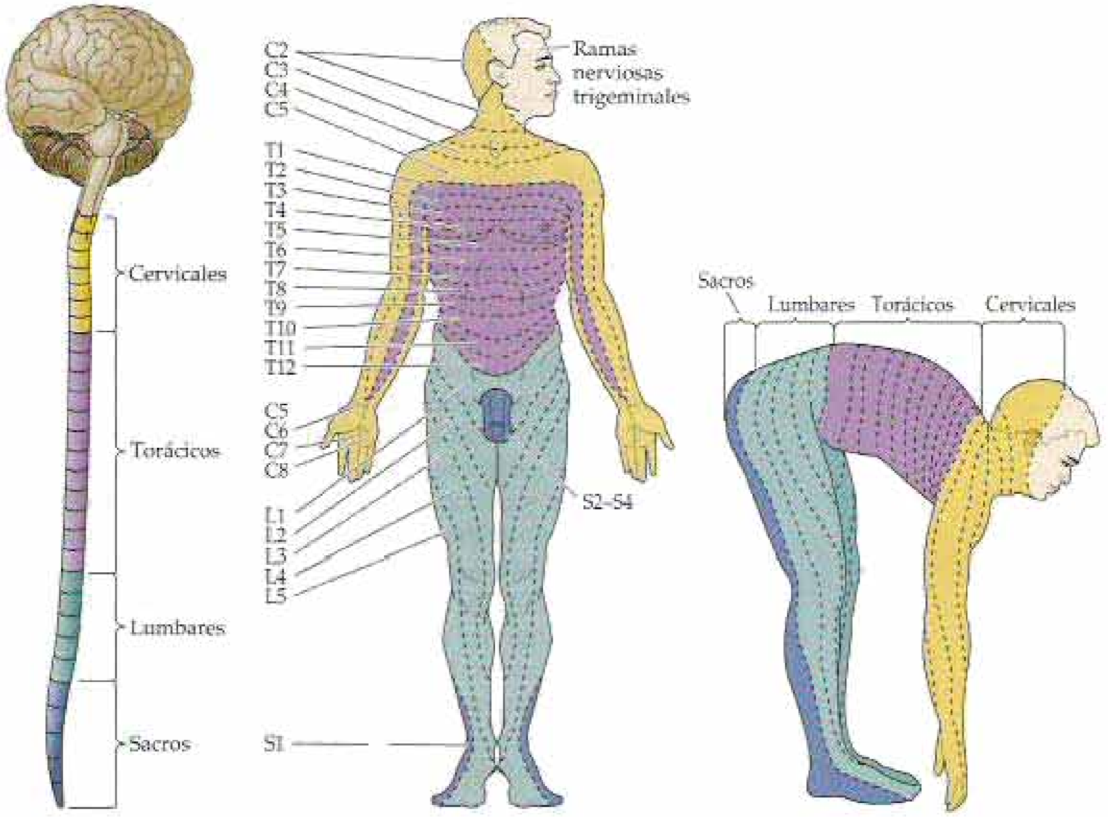

(A)
Cerebro
(B)
Corteza somatosensitiva primaria
Núcleo ventral posterolateral del tálamo
Núcleo ventral posteromedial del tálamo
Mesencéfalo
Lemnisco medial
Tracto trigeminotalámico (lemnisco trigeminal)
Ganglio trigeminal
Protuberancia media
Lemnisco medial
Lemnisco medial
Núcleo principal del complejo trigeminal
Receptores mecanosensitivos desde el rostro
Bulbo raquídeo rostral
Núcleo grácil (vías desde la parte inferior del cuerpo)
Fibras arciformes internas
Núcleo cuneiforme (vías desde la parte superior del cuerpo)
Bulbo raquídeo caudal
Tracto grácil
Tracto cuneiforme
Médula espinal cervical
Receptores mecanosensitivos desde la parte superior del cuerpo
Médula espinal lumbar
Receptores mecanosensitivos desde la parte inferior del cuerpo

Fig. 8-6. Esquema de las vías mecanosensitivas principales. **A.** La vía cordonal posterior-lemnisco medial transmite información mecanosensitiva desde el tercio posterior de la cabeza y el resto del cuerpo. **B.** La porción trigeminal del sistema mecanosensitivo transmite información similar desde el rostro.

Recuadro C

Dermatomas



La inervación que nace de un solo ganglio de la raíz dorsal y su nervio espinal se denomina dermatoma. El conjunto completo de dermatomas sensitivos se muestra aquí para un adulto típico. El conocimiento de esta disposición es particularmente importante para definir la localización de las lesiones medulares (y de otro tipo) sospechosas. Los números se refieren a los segmentos espinales por los que cada nervio recibe su nombre. (Tomado de Rosenzweig y col., 2002.)

Cada ganglio de la raíz dorsal (o sensitivo) y su nervio espinal asociado nace de una serie repetida de masas de tejido embrionario denominadas somitas. Este hecho del desarrollo explica la disposición segmentaria global de los nervios somáticos (y los puntos diana que inervan) en el adulto (véase la figura). El territorio inervado por cada nervio espinal se denomina dermatoma. En los seres humanos el área cutánea de cada dermatoma se definió en los pacientes en los que están afectadas las raíces dorsales específicas (como en el herpes zoster o "culebrilla"), o después de la interrupción quirúrgica (para aliviar el dolor u otras razones). En estos estudios se observa que los mapas de los dermatomas varían entre los individuos. Más aun, los dermatomas se superponen de forma sustancial, de modo que la lesión de una raíz dorsal individual no conduce a la pérdida completa de sensibilidad en la región cutánea relevante, y la superposición es más extensa para tacto, presión y vibración que para dolor y temperatura. Por lo tanto, el examen de la sensibilidad algésica proporciona una evaluación más precisa de la lesión de un nervio segmentario que el examen de las respuestas al tacto, la presión o la vibración. Por último, la distribución segmentaria de los propioceptores no sigue un mapa dermatómico, sino que se relaciona más íntimamente con el patrón de inervación muscular. A pesar de estas limitaciones, el conocimiento de los dermatomas es esencial en la evaluación clínica de los pacientes neurológicos, sobre todo para determinar el nivel de una lesión medular.

arciformes internos después cruzan la línea media para formar un tracto grande que es alargado en sentido dorsoventral, el **lemnisco medial**. (El entrecruzamiento de estas fibras se llama *decusación* del lemnisco medial, del número romano "X" *o decem*; la palabra *lemnisco* significa "cinta".)

En un corte transversal a través del bulbo raquídeo, como el que se observa en la figura 8-6A, los axones del lemnisco medial que transmiten información desde las extremidades inferiores se localizan ventralmente, mientras que los relacionados con las extremidades superiores se localizan dorsalmente (otra vez, esto tiene cierta importancia clínica). A medida que el lemnisco medial asciende a través de la protuberancia y el mesencéfalo, rota 90º hacia el lateral, de modo que la parte superior del cuerpo finalmente está representada en la porción medial del tracto y la parte inferior en la porción lateral. Los axones del lemnisco medial alcanzan así el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo, cuyas células son las **neuronas de tercer orden** del sistema cordonal posterior-lemnisco medial (véase fig. 8-7).

Porción trigeminal del sistema mecanosensitivo

Como señalamos, la vía columna dorsal-lemnisco medial descrita en la sección precedente transmite información somática sólo de la parte superior e inferior del cuerpo y del tercio posterior de la cabeza. La información táctil y propioceptiva proveniente del rostro es transmitida desde la periferia hasta el tálamo por una vía diferente. El **sistema sensitivo somático trigeminal** transmite la información derivada del rostro hasta el sistema nervioso central (fig. 8-6B). La mecanorrecepción de umbral bajo en el rostro está mediada por neuronas de primer orden en el ganglio trigeminal (nervio craneal V). Las prolongaciones periféricas de estas neuronas forman las tres subdivisiones principales del **nervio trigémino** (las **ramas oftálmica**, **maxilar** y **mandibular**), cada una de las cuales inerva un territorio bien definido sobre el rostro y la cabeza, incluidos los dientes y la mucosa de las cavidades oral y nasal. Las prolongaciones centrales de las células del ganglio trigeminal forman las raíces sensitivas del nervio trigémino; e ingresan en el tronco del encéfalo en el nivel de la protuberancia para terminar sobre neuronas en las subdivisiones del **complejo trigeminal del tronco del encéfalo**.

El complejo trigeminal tiene dos componentes principales: el **núcleo principal** (responsable del procesamiento de los estímulos mecanosensitivos) y el **núcleo espinal** (responsable del procesamiento de los estímulos termoalgésicos). Por lo tanto, la mayoría de los axones que transmiten información desde los mecanorreceptores cutáneos de umbral bajo en el rostro terminan en el núcleo principal. Este núcleo corresponde en verdad a los núcleos de las columnas dorsales que transmiten la información mecanosensitiva desde el resto del cuerpo. El núcleo espinal corresponde a una porción de la médula espinal que contiene las neuronas de segundo orden en el sistema termoalgésico para el resto del cuerpo (véase cap. 9). Las neuronas de segundo orden de los núcleos trigeminales del tronco del encéfalo dan origen a axones que atraviesan la línea media y ascienden hasta el núcleo ventral posteromedial (VPM) del tálamo a través del **tracto trigeminotalámico** (también llamado lemnisco trigeminal).

Componentes somatosensitivos del tálamo

Cada una de las varias vías somatosensitivas ascendentes que se originan en la médula espinal y el tronco del encéfalo convergen sobre el tálamo (fig. 8-7). El **complejo ventral posterior** del tálamo, que comprende un núcleo lateral y otro medial, es el punto diana principal de estas vías ascendentes. Como ya mencionamos, el núcleo de localización más lateral se denomina **ventral posterolateral (VPL)** y recibe proyecciones del lemnisco medial que transmite toda la información somatosensitiva desde el cuerpo y la región posterior de la cabeza, mientras que el núcleo de localización más medial se denomina **ventral posteromedial (VPM)**, y recibe axones del lemnisco trigeminal (o sea, información mecanosensitiva y nociceptiva del rostro). En consecuencia, el complejo VP contiene una representación completa de la periferia somatosensitiva.

Corteza somatosensitiva

Los axones que nacen de las neuronas en el complejo VP del tálamo se proyectan hacia las corticales localizadas fundamentalmente en la capa IV de la corteza somatosensitiva (véase fig. 8-7; también véase recuadro A en cap. 25 para una descripción más detallada de la laminación cortical). En los seres humanos la **corteza somatosensitiva primaria** (también denominada **SI**), que se localiza en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal, comprende cuatro regiones distintas o campos, conocidas como **áreas 3a**, **3b**, **1** y **2 de Brodmann**. En algunos experimentos llevados a cabo en primates no humanos se indicó que las neuronas en las áreas 3b y 1 responden fundamentalmente a los estímulos cutáneos, mientras que las neuronas en el área 3a lo hacen en mayor medida a la estimulación de los propioceptores; las neuronas del área 2 procesan tanto estímulos táctiles como propioceptivos. En algunos estudios de mapeo en seres humanos y otros primates además se observó que cada una de estas cuatro áreas corticales contiene una representación separada y completa del cuerpo. En estos **mapas somatotópicos** el pie, la pierna, el tronco, los miembros superiores y el rostro están representados en una disposición medial a lateral, como se muestra en las figuras 8-8A, B y 8-9.

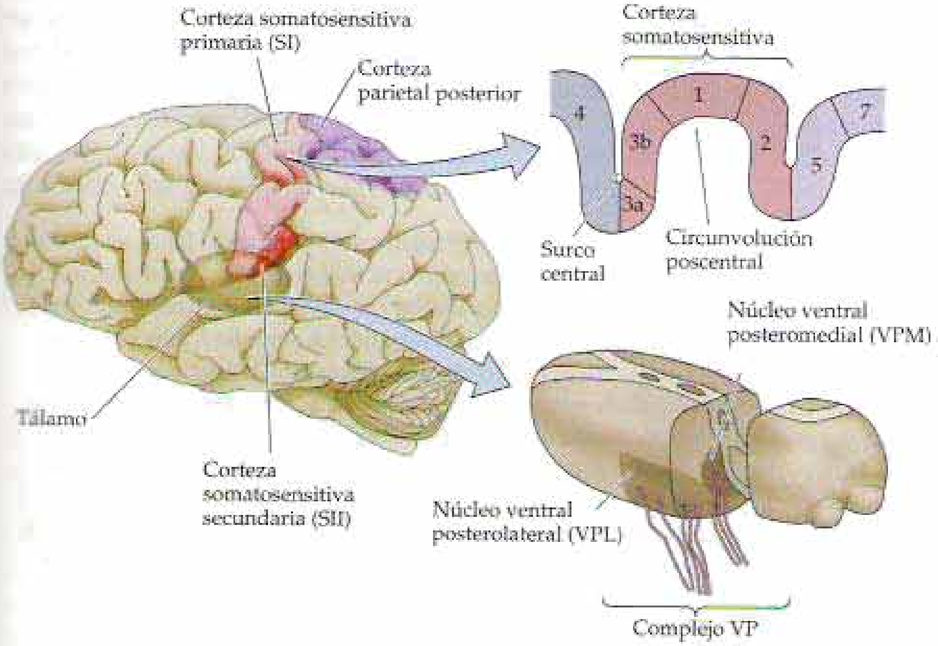

Corteza somatosensitiva primaria (SI)
Corteza parietal posterior
Corteza somatosensitiva
4
1
3b
2
7
5
3a
Surco central
Circunvolución poscentral
Núcleo ventral posteromedial (VPM)
Tálamo
Corteza somatosensitiva secundaria (SII)
Núcleo ventral posterolateral (VPL)
Complejo VP

Fig. 8-7. Diagrama de las porciones somatosensitivas del tálamo y sus puntos diana correspondientes en la circunvolución poscentral. El complejo nuclear ventral posterior comprende el VPM, que transmite la información somatosensitiva transportada por el sistema trigeminal desde el rostro, y el VPL, que transmite esta información desde el resto del cuerpo. En el recuadro superior se observa la organización de la corteza somatosensitiva primaria en la circunvolución poscentral; aquí en un corte a través de la circunvolución desde adelante hacia atrás. (Tomado de Brodal, 1992, y de Jones y col., 1982.)

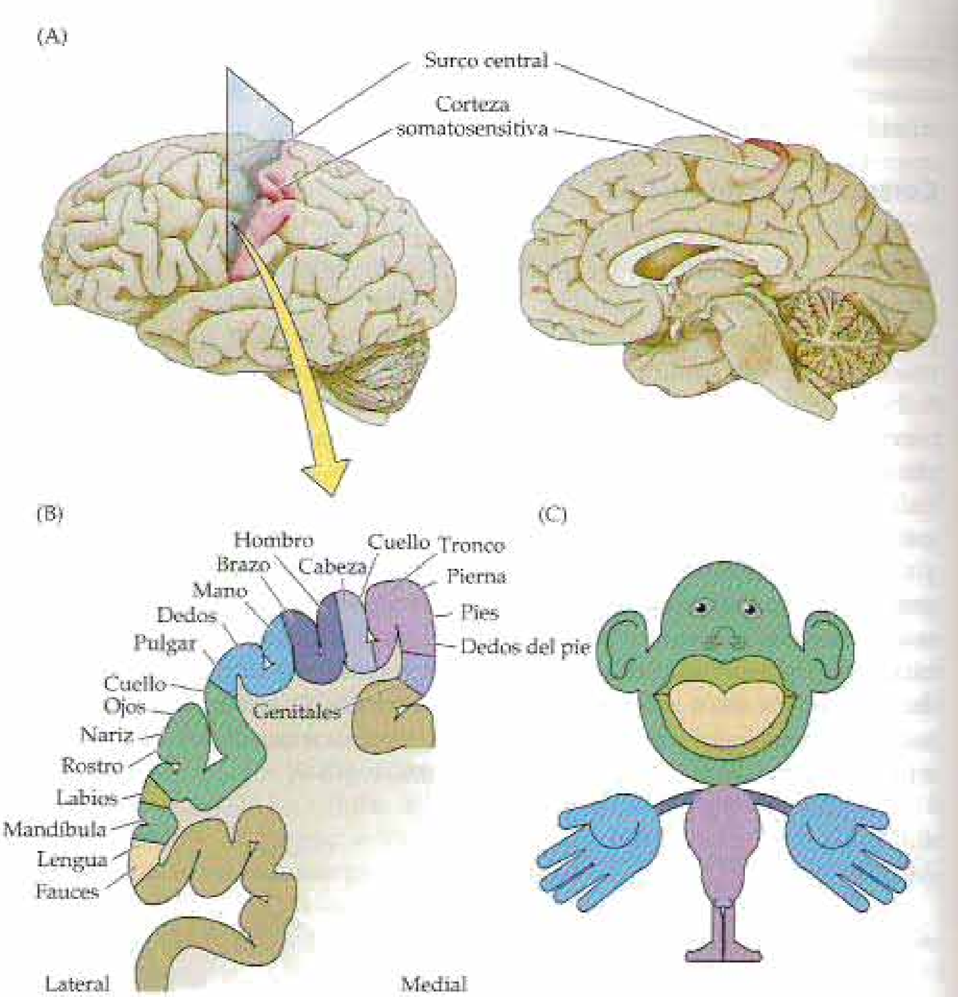

(A)
Surco central
Corteza somatosensitiva
(B)
(C)
Hombro
Brazo
Cabeza
Cuello
Tronco
Pierna
Mano
Dedos
Pies
Pulgar
Dedos del pie
Cuello
Ojos
Genitales
Nariz
Rostro
Labios
Mandíbula
Lengua
Fauces
Lateral
Medial

Fig. 8-8. Orden somatotópico en la corteza somatosensitiva primaria humana. **A.** Diagrama que muestra la región aproximada de la corteza humana a partir de la cual la actividad eléctrica se registra luego de la estimulación mecanosensitiva de diferentes partes del cuerpo. Los pacientes del estudio fueron sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos para los que se necesita ese mapeo. Si bien actualmente los métodos por imágenes modernos están refinando estos datos clásicos, el mapa somatotópico humano definido por primera vez en la década de 1930 en general mantuvo su validez. **B.** Diagrama a lo largo del plano de **A** que muestra la representación somatotópica de partes del cuerpo de medial a lateral. **C.** Dibujo del homúnculo construido sobre la base de ese mapeo. Obsérvese que la cantidad de corteza somatosensitiva dedicada a las manos y el rostro es mucho mayor que la cantidad relativa de superficie corporal en estas regiones. Se observa una desproporción similar en la corteza motora primaria, por las mismas razones (véase cap. 17). (Tomado de Penfield y Rasmussen, 1950, y de Corsi, 1991.)

Aunque la organización topográfica de varias áreas somatosensitivas es similar, las propiedades funcionales de las neuronas de cada región y su organización son distintas (recuadro D). Por ejemplo, los campos receptivos neuronales son relativamente simples en el área 3b; donde se pueden obtener respuestas generalmente por la estimulación de un solo dedo. Sin embargo, en las áreas 1 y

2, la mayoría de los campos receptivos responde a la estimulación de varios dedos. Además, las neuronas del área 1 responden preferencialmente a direcciones particulares de estimulación de la piel, mientras que muchas neuronas del área 2 requieren estímulos complejos para activarse (como una forma particular). Las lesiones limitadas al área 3b producen un déficit grave en la discriminación tanto de la textura como de la forma. Por el contrario, el daño limitado al área 1 afecta la capacidad de los monos de discriminar la textura con precisión. Las lesiones del área 2 tienden a producir déficit en la coordinación de los dedos de la mano, y en la discriminación de formas y tamaños.

Una característica sobresaliente de los mapas corticales, reconocida poco después de su descubrimiento, es su falta de representación del cuerpo en la proporción real. Cuando los neurocirujanos determinaron la representación del cuerpo humano en la corteza sensitiva primaria (y motora), el homúnculo (en términos literales, "hombrecito") definido por estos procedimientos de mapeo tenía un rostro y manos groseramente agrandados en comparación con el torso y las extremidades proximales (fig. 8-8C). Estas anomalías surgen porque la manipulación, la expresión facial y la palabra son en extremo importantes para los seres humanos, y necesitan más circuitos centrales (y periféricos) para gobernarlas. Así, en los seres humanos la médula espinal cervical está agrandada para acomodar los circuitos extra relacionados con la mano y la extremidad superior, y, como se mencionó antes, la densidad de receptores es mayor en regiones como manos y labios. Estas distorsiones también son evidentes cuando se comparan mapas topográficos entre las especies. Por ejemplo, en el encéfalo de la rata, una cantidad significativa de la corteza somatosensitiva está dedicada a representar los grandes bigotes faciales que proporcionan un componente clave de las aferencias somatosensitivas en las ratas y ratones (véanse recuadros B y D), mientras que los mapaches hiperrepresentan sus patas y el ornitorrinco su pico. En resumen, las aferencias sensitivas (o las eferencias motoras) que son en particular importantes para una especie dada tienen una representación cortical relativamente más grande.

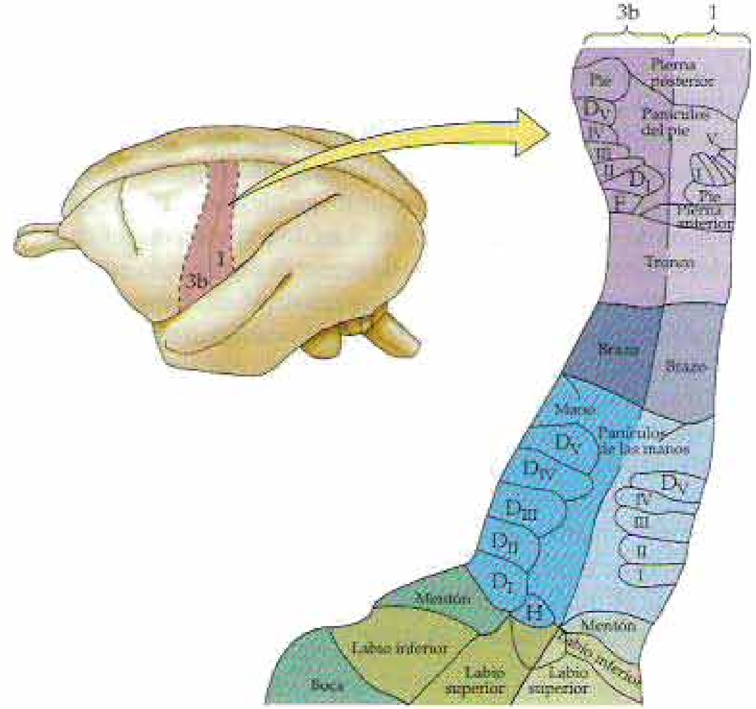


Fig. 8-9. Mapa somatosensitivo primario en el mono lechuza basado, como en la figura 8-8, en la capacidad de respuesta eléctrica de la corteza a la estimulación periférica. Es posible efectuar un mapeo mucho más detallado en los animales de experimentación que en los pacientes neuroquirúrgicos. El aumento de la derecha muestra las áreas 3b y 1, que procesan la mayor parte de la información mecanosensitiva cutánea. Por lo general la disposición es similar a la determinada en los seres humanos. (Tomado de Kaas, 1983.)

Representaciones corticales de orden superior

La información somatosensitiva se distribuye desde la corteza somatosensitiva hasta los campos corticales "de orden superior" (así como hasta las estructuras subcorticales). Uno de estos centros corticales de orden superior, la corteza somatosensitiva secundaria (a veces denominada SII y adyacente a la corteza primaria; véase fig. 8-7), recibe proyecciones convergentes desde la corteza somatosensitiva primaria y envía proyecciones a su vez a estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo (véanse caps. 28 y 30). Se considera que esta última vía desempeña un papel importante en el aprendizaje táctil y la memoria. Las neuronas de las áreas corticales motoras también reciben información táctil de la corteza parietal anterior y, a su vez, proporcionan proyecciones de retroalimentación a varias regiones somatosensitivas corticales. Esta integración de la información sensitiva y motora se considera en los capítulos 19 y 25, donde se explica el papel de estas regiones de "asociación" de la corteza cerebral con mayor detalle.

Por último, una característica fundamental del sistema somatosensitivo pero a menudo pasada por alto es la presencia de proyecciones descendentes masivas. Estas vías se originan en campos corticales sensitivos y van hasta el tálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal. ¡En realidad, las proyecciones descendentes de la corteza somatosensitiva superan en número a las vías somatosensitivas ascendentes! Aunque su papel fisiológico no se conoce bien, en general se acepta (con cierto apoyo experimental) que las proyecciones descendentes modulan el flujo ascendente de información sensitiva a nivel del tálamo y el tronco del encéfalo.

Resumen

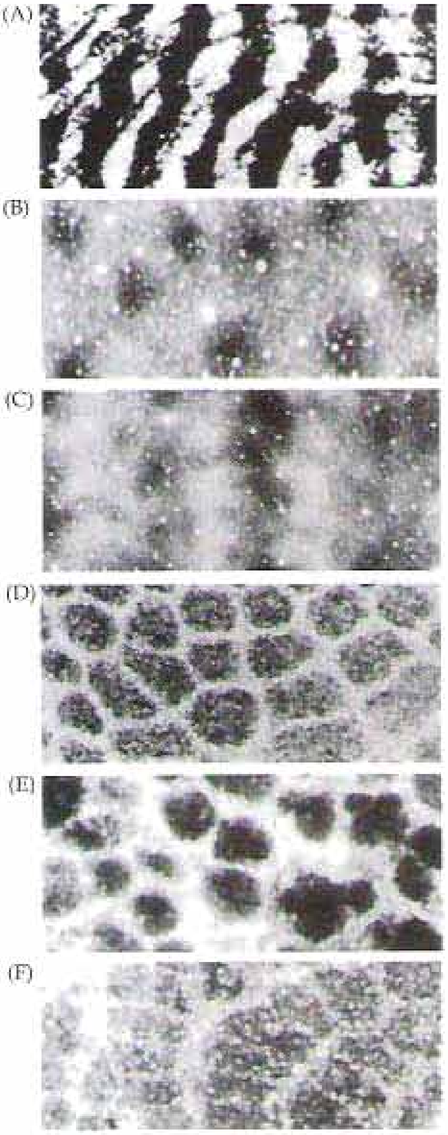
Los componentes del sistema somatosensitivo considerados en este capítulo procesan la información transmitida por los estímulos mecánicos que alcanzan la superficie general o que se generan dentro del organismo (propiocepción). Este procesamiento es realizado por neuronas distribuidas a través de varias estructuras encefálicas conectadas tanto por vías ascendentes como descendentes. La transmisión de la información mecanosensitiva aferente desde la periferia hasta el encéfalo comienza con distintos tipos de receptores que inician potenciales de acción. Esta actividad se transmite centralmente a través de una cadena de neuronas, denominadas células de primer orden, segundo orden y tercer orden. Las neuronas de primer orden se hallan en la raíz dorsal y los ganglios de los nervios craneales. Las de segundo orden se hallan en los núcleos del tronco del encéfalo. Las de tercer orden se encuentran en el tálamo, desde donde se proyectan hasta la corteza cerebral. Estas vías están dispuestas topográficamente en todo el sistema, y la cantidad de espacio cortical y subcortical asignada a las distintas partes del cuerpo es proporcional a la densidad de los receptores periféricos. En algunos estudios de primates no humanos se observó que las regiones corticales específicas corresponden a cada submodalidad funcional; por ejemplo, el área 3b procesa información de los receptores cutáneos de umbral bajo y el área 3a, desde los propioceptores. Por lo tanto, operan por lo menos dos criterios amplios en la organización del sistema somatosensitivo: modalidad y somatotopia. El resultado final de esta interacción compleja es una representación perceptual unificada del cuerpo y su interacción continua con el mundo exterior.

Recuadro D

Patrones de organización dentro de las cortezas sensitivas: módulos encefálicos

En los últimos 40 años distintas observaciones aclararon que en muchas partes del encéfalo hay una subestructura repetida en el interior de los mapas corticales somatosensitivos (y muchos otros). Esta subestructura adquiere la forma de unidades llamadas módulos, y cada módulo comprende cientos o miles de células nerviosas en patrones repetidos. Las ventajas de estos patrones repetidos para la función encefálica aún son en gran parte misteriosas; sin embargo, para los neurobiólogos, esos patrones repetidos proporcionaron indicios importantes sobre la conectividad cortical y los mecanismos por los que la actividad neural influye en el desarrollo encefálico (véanse caps. 22 y 23).

En la década de 1920 el neuroanatomista español Rafael Lorente de Nó observó por primera vez que la corteza somatosensitiva primaria comprende unidades elementales de células conectadas verticalmente, sobre la base de sus estudios en la rata. Sin embargo, la importancia de la modularidad cortical siguió en gran parte sin explicación hasta la década de 1950, cuando algunos experimentos electrofisiológicos indicaron una disposición de unidades repetidas en los encéfalos de gatos y posteriormente en monos. Vernon Mountcastle, un neurofisiólogo del Johns Hopkins, observó que la penetración con microelectrodos verticales en la corteza somatosensitiva primaria de estos animales encontraba células que respondían al mismo tipo de estímulo presentado en la misma localización sobre la superficie corporal. Poco después del trabajo pionero de Mountcastle, David Hubel y Torsten Wiesel descubrieron una disposición similar en la corteza visual primaria del gato. Tomadas en conjunto, estas y otras observaciones condujeron a Mountcastle al punto de vista más general de que "el patrón elemental de organización de la corteza cerebral es una columna de orientación vertical o un cilindro de células capaz de funciones de aferencias-eferencias de complejidad considerable". Desde estos descubrimientos a fines de la década de 1950 y comienzos de la de 1960, el punto de vista de que los circuitos modulares representan una característica fundamental de la corteza cerebral de los mamíferos ganó amplia aceptación y muchas de estas entidades se describen ahora en distintas regiones corticales (véase fig.).



Ejemplos de subestructuras modulares repetidas en el encéfalo de los mamíferos. **A.** Columnas de dominancia ocular en la capa IV de la corteza visual primaria (V1) de un mono rhesus. **B.** Unidades repetidas llamadas "blobs" (gotas) en las capas II y III en V1 de un mono ardilla. **C.** Bandas en las capas II y III en V2 de un mono ardilla. **D.** Barras en la capa IV en la corteza somatosensitiva de una rata. **E.** Glomérulos en el bulbo olfatorio de un ratón. **F.** Unidades repetidas llamadas "en barril" en el tálamo de una rata. Estos ejemplos y otros indican que la organización modular es frecuente en el encéfalo. Estas unidades tienen un diámetro de alrededor de cien a varios cientos de micrones. (Tomado de Purves y col., 1992.)

Este conjunto de indicios para el patrón de los circuitos condujo a muchos neurocientíficos a arribar a la conclusión, como Mountcastle, de que los módulos son una característica fundamental de la corteza cerebral, esencial para la percepción, la cognición y tal vez incluso la conciencia. A pesar de la prevalencia de los módulos, surgen algunos problemas con el punto de vista de que las unidades modulares son universalmente importantes en la función cortical. Primero, si bien se observan con facilidad circuitos modulares de una clase dada en los encéfalos de algunas especies, no se hallaron en las mismas regiones encefálicas de otros animales, a veces íntimamente relacio-

(continúa)

Recuadro D *(cont.)*

Patrones de organización dentro de las cortezas sensitivas: módulos encefálicos

nados. Segundo, no todas las regiones de la corteza de los mamíferos están organizadas en forma modular. Tercero, no se determinó una función constante de los módulos, a pesar de todo el esfuerzo y la especulación. Por lo tanto, esta característica sobresaliente de la organización de la corteza somatosensitiva y otras regiones corticales (y algunas subcorticales) aún es un enigma.

Bibliografía

HUBEL, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision*. Scientific American Library. New York: W. H. Freeman.

LORENTE DE NÓ, R. (1949) The structure of the cerebral cortex. *Physiology of the Nervous System*, 3ª ed. New York: Oxford University Press.

MOUNTCASTLE, V. B. (1957) Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. J. Neurophysiol. 20: 408-434.

MOUNTCASTLE, V. B. (1998) *Perceptual Neuroscience: The Cerebral Cortex*. Cambridge: Harvard University Press.

PURVES, D., D. RIDDLE Y A. LAMANTIA (1992) Iterated patterns of brain circuitry (for how the cortex gets its spots). Trends Neurosci. 15: 362-368.

WOOLSEY, T. A. Y H. VAN DER LOOS (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Res. 17: 205-242.

Lecturas adicionales

Revisiones

CHAPIN, J. K. (1987) Modulation of cutaneous sensory transmission during movement: Possible mechanisms and biological significance. In *Higher Brain Function: Recent Explorations of the Brain's Emergent Properties*. S. P. Wise (ed.). New York: John Wiley and Sons, pp. 181-208.

DARIAN-SMITH, I. (1982) Touch in primates. Annu. Rev. Psychol. 33: 155-194.

JOHANSSON, R. S. Y A. B. VALLBO (1983) Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human. Trends Neurosci. 6: 27-32.

KAAS, J. H. (1990) Somatosensory system. In *The Human Nervous System*. G. Paxinos (ed.). San Diego: Academic Press, pp. 813-844.

KAAS, J. H. (1993) The functional organization of somatosensory cortex in primates. Ann. Anat. 175: 509-518.

KAAS, J. H. Y C. E. COLLINS (2003) The organization of somatosensory cortex in anthropoid primates. Adv. Neurol. 2003: 93: 57-67.

MOUNTCASTLE, V. B. (1975) The view from within: Pathways to the study of perception. Johns Hopkins Med. J. 136: 109-131.

NICOLELIS, M. A. Y E. E. FANSELOW (2002) Thalamocortical optimization of tactile processing according to behavioral state. Nat. Neurosci. 5(6): 517-523.

PETERSEN, R. S., S. PANZERI Y M. E. DIAMOND (2002) Population coding in somatosensory cortex. Curr. Opin. Neurobiol. 12(4): 441-447.

WOOLSEY, C. (1958) Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In *Biological and Biochemical Bases of Behavior*. H. F. Harlow and C. N. Woolsey (eds.). Madison, WI: University of Wisconsin Press, pp. 63-82.

Artículos originales importantes

ADRIAN, E. D. Y Y. ZOTTERMAN (1926) The impulses produced by sensory nerve endings. II. The response of a single end organ. J. Physiol. 61: 151-171.

JOHANSSON, R. S. (1978) Tactile sensibility of the human hand: Receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin. J. Physiol. (Lond.) 281: 101-123.

JOHNSON, K. O. Y G. D. LAMB (1981) Neural mechanisms of spatial tactile discrimination: Neural patterns evoked by Braille-like dot patterns in the monkey. J. Physiol. (London) 310: 117-144.

JONES, E. G. Y D. P. FRIEDMAN (1982) Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. J. Neurophysiol. 48: 521-544.

JONES, E. G. Y T. P. S. POWELL (1969) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral connexions. Brain 92: 477-502.

LAMOTTE, R. H. Y M. A. SRINIVASAN (1987) Tactile discrimination of shape: Responses of rapidly adapting mechanoreceptive afferents to a step stroked across the monkey fingerpad. J. Neurosci. 7: 1672-1681.

LAUBACH, M., J. WESSBER Y M. A. L. NICOLELIS (2000) Cortical ensemble activity increasingly predicts behavior outcomes during learning of a motor task. Nature 405: 567-571.

MOORE, C. I. Y S. B. NELSON (1998) Spatiotemporal subthreshold receptive fields in the vibrissa representation of rat primary somatosensory cortex. J. Neurophysiol. 80: 2882-2892.

MOORE, C. I., S. B. NELSON Y M. SUR (1999) Dynamics of neuronal processing in rat somatosensory cortex. TINS 22: 513-520.

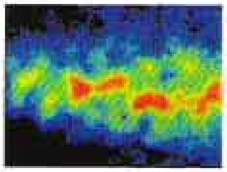
NICOLELIS, M. A. L., L. A. BACCALA, R. C. S. LIN Y J. K. CHAPIN (1995) Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. Science 268:1353-1358.

SUR, M. (1980) Receptive fields of neurons in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in monkeys. Brain Res. 198: 465-471.

WALL, P. D. Y W. NOORDENHOS (1977) Sensory functions which remain in man after complete transection of dorsal columns. Brain 100: 641-653.

ZHU, J. J. Y B. CONNORS (1999) Intrinsic firing patterns and whisker-evoked synaptic responses of neurons in the rat barrel cortex. J. Neurophysiol. 81: 1171-1183.

Capítulo 9



Dolor

Aspectos generales

Es común suponer que la sensación de dolor surge de la estimulación excesiva de los mismos receptores que generan otras sensaciones somáticas (explicadas en cap. 8). Esto no es cierto. Si bien en algunas formas es similar al procesamiento sensorial de la estimulación mecánica de rutina, la percepción del dolor, denominada nocicepción, depende de receptores y vías específicos. Debido a que la señal de alerta que recibe el encéfalo de los peligros que implican los estímulos nocivos difiere sustancialmente de la información que proviene de estímulos somatosensitivos inocuos, tiene sentido que un subsistema especial esté dedicado a la percepción de las circunstancias que pueden ser amenazantes. La importancia del dolor en la práctica clínica, así como los muchos aspectos de la fisiología y la farmacología del dolor que aún no se conocen en profundidad, hacen que la nocicepción sea un área de investigación sumamente activa.

Nociceptores

Las terminaciones de las células nerviosas relativamente poco especializadas que inician la sensación de dolor se denominan **nociceptores** (*noci* deriva del latín *nocere*, "herir"). Al igual que otros receptores cutáneos y subcutáneos, transducen distintos estímulos en potenciales del receptor, que a su vez desencadenan potenciales de acción aferentes (véase fig. 8-2). Más aun, los nociceptores, al igual que otros receptores somatosensitivos, nacen de los cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales (o en el ganglio trigeminal) que envían una prolongación axónica a la periferia y la otra a la médula espinal o el tronco encefálico.

Dado que los axones nociceptivos periféricos culminan en "terminaciones libres" no especializadas, por convención se categoriza a los nociceptores según las propiedades de los axones asociados con ellos (véase cuadro 8-1). Como se describió en el capítulo anterior, los receptores somatosensitivos responsables de la percepción de estímulos mecánicos inocuos se asocian con axones mielínicos que tienen velocidades de conducción relativamente rápidas. Por el contrario, los axones asociados con los nociceptores conducen en forma relativamente lenta, y son sólo ligeramente mielínicos o, lo que es más común, amielínicos. En consecuencia, los axones que transmiten información acerca del dolor caen en el grupo $A\delta$ de axones amielínicos, que conducen a alrededor de 20 m/s o en el grupo de fibras C de axones amielínicos, que conducen a velocidades en general inferiores a 2 m/s. Por lo tanto, aun cuando la conducción de toda la información nociceptiva es relativamente lenta, hay vías rápidas y lentas para el dolor.

En general, los nociceptores $A\delta$ de conducción más rápida responden a los estímulos mecánicos peligrosamente intensos o a los estímulos mecanotérmi-

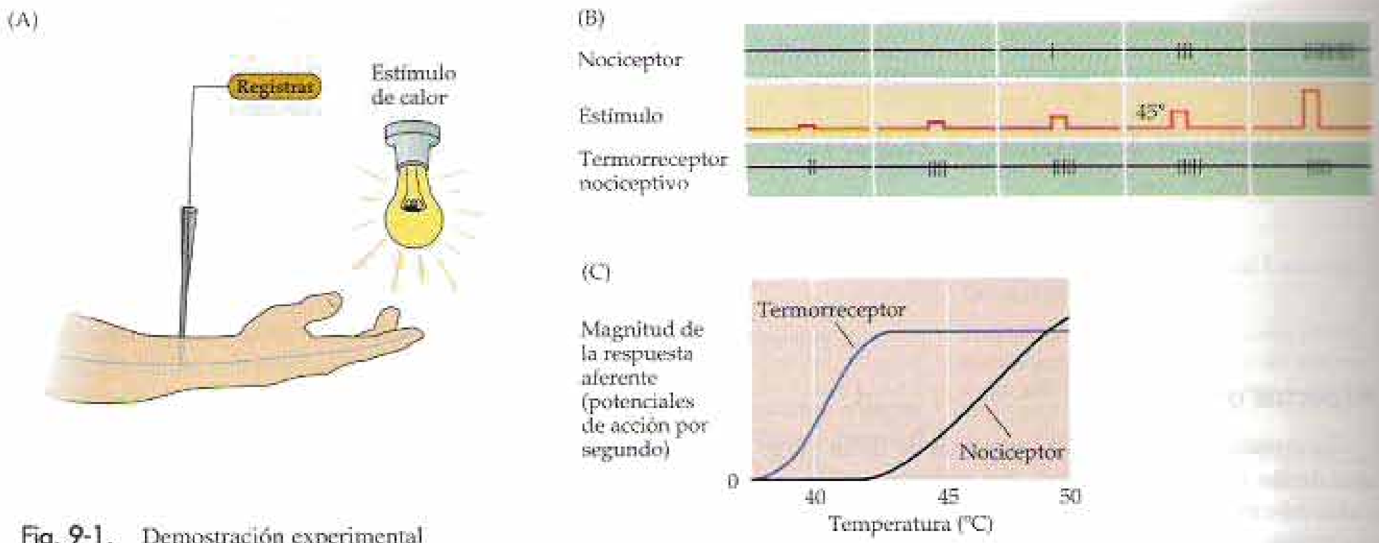


Fig. 9-1. Demostración experimental de que la nocicepción involucra neuronas especializadas, no simplemente una descarga excesiva de las neuronas que responden a las intensidades normales del estímulo. **A.** Disposición para el registro transcutáneo de las fibras nerviosas. **B.** En el rango del estímulo doloroso, los termorreceptores disparan potenciales de acción con la misma frecuencia que en temperaturas inferiores; sin embargo, la cantidad y la frecuencia de los potenciales de acción en la fibra nociceptiva aumentan. (Obsérvese que los 45°C son el umbral aproximado para el dolor.) **C.** Resumen de resultados. (Tomado de Fields, 1987.)

cos, y tienen campos receptivos que son conjuntos de puntos sensibles. Otros nociceptores amielínicos tienden a responder a estímulos térmicos, mecánicos y químicos y, en consecuencia, se indica que son *polimodales*. En resumen, hay tres clases principales de nociceptores en la piel: **nociceptores mecanosensibles Aδ**; **nociceptores mecanotérmicos Aδ** y **nociceptores polimodales**, y estos últimos están asociados específicamente con fibras C. Los campos receptivos de todas las neuronas sensibles al dolor son relativamente grandes, sobre todo a nivel del tálamo y la corteza, quizá porque la detección del dolor es más importante que su localización precisa.

Hace cierto tiempo en algunos estudios llevados a cabo tanto en seres humanos como en animales de experimentación se demostró que los axones de conducción rápida que regulan la sensación somatosensitiva no participan en la transmisión del dolor. En la figura 9-1 se muestra un experimento típico de este tipo. Los axones periféricos que responden a estímulos mecánicos o térmicos no dolorosos no descargan a mayor frecuencia cuando los estímulos dolorosos se transmiten en la misma región de la superficie cutánea. Por otra parte, los axones nociceptivos comienzan a descargar sólo cuando la fuerza del estímulo (un estímulo térmico en el ejemplo de la figura 9-1) alcanza niveles elevados; con la misma intensidad del estímulo, otros termorreceptores descargan con una frecuencia no diferente de la frecuencia máxima ya lograda en el intervalo de temperatura no dolorosa, lo que indica que hay tanto termorreceptores nociceptivos como no nociceptivos. Es igualmente importante que en los seres humanos la estimulación directa de las aferentes somatosensitivas de gran diámetro a cualquier frecuencia no produzca sensaciones descritas como dolorosas. Por el contrario, las fibras Aδ y C de conducción más lenta y menor diámetro son activas cuando se entregan estímulos dolorosos; asimismo cuando se estimulan en forma directa en los seres humanos producen dolor.

¿Cómo conducen entonces estas diferentes clases de nociceptores a la percepción del dolor? Como ya mencionamos, una forma para determinar la respuesta es estimular diferentes nociceptores en seres humanos voluntarios mientras se anotan las sensaciones comunicadas. En general, se describieron dos categorías de sensaciones dolorosas: un **primer dolor** agudo y una sensación más tardía difusa y más duradera que suele llamarse **segundo dolor**

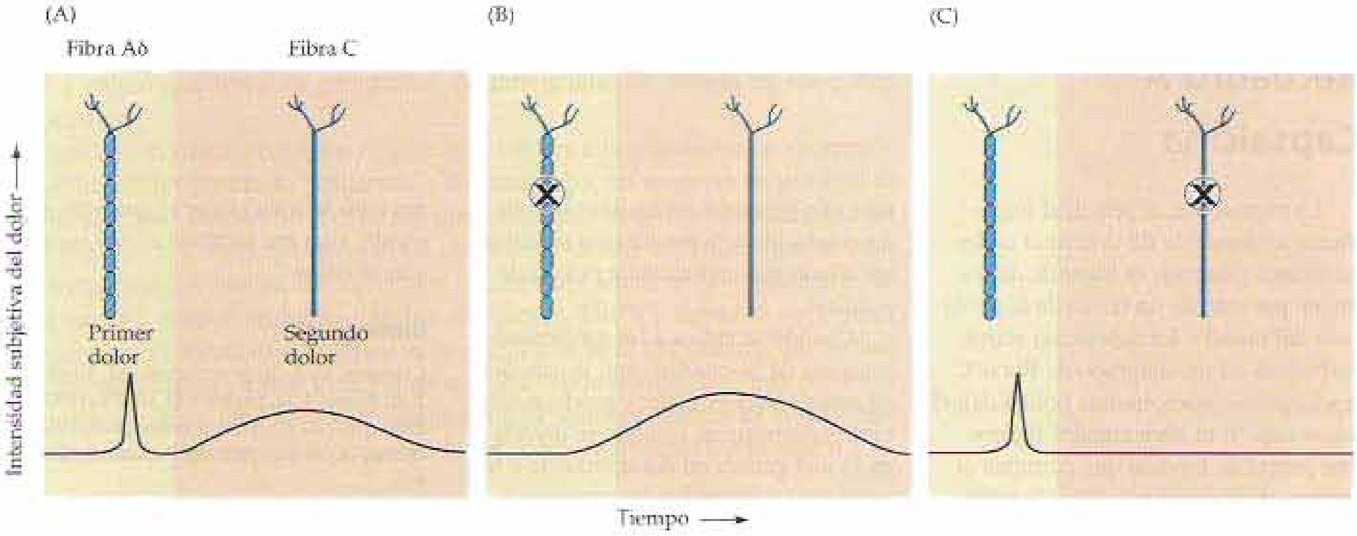


Fig. 9-2. El dolor puede separarse en una percepción temprana de dolor agudo y una sensación más tardía de una cualidad más sorda y quemante. **A.** El primero y el segundo dolor, es como se denomina a estas sensaciones, son transmitidos por axones diferentes, como puede demostrarse por **B** el bloqueo selectivo de los axones mielínicos de conducción más rápida que transmiten la sensación del primer dolor o **C** el bloqueo de las fibras C de conducción más lenta que transmiten la sensación del segundo dolor. (Tomado de Fields, 1990.)

(fig. 9-2A). La estimulación de los axones Aα y Aβ de conducción rápida en los nervios periféricos no produce la sensación de dolor. Sin embargo, cuando se eleva la intensidad del estímulo hasta un nivel que activa un subgrupo de fibras Aδ, se comunica una sensación de hormigueo o, si la estimulación es de intensidad suficiente, una sensación de dolor agudo. Si se incrementa aun más la intensidad del estímulo, de modo que entren en juego los axones de las fibras C de conducción lenta y diámetro pequeño, se experimenta una sensación de dolor más sordo y duradero. También es posible anestesiar de manera selectiva las fibras C y las fibras Aδ; en general, en estos experimentos de bloqueo selectivo se confirmó que las fibras Aδ son responsables del primer dolor y que las fibras C responden por el segundo dolor más sordo y duradero (fig. 9-2B, C).

Transducción de señales nociceptivas

Dada la variedad de estímulos (mecánicos, térmicos y químicos) que pueden originar sensaciones dolorosas, la transducción de señales nociceptivas es una tarea compleja. Si bien quedan muchos interrogantes, algunas nociones provienen de la identificación de receptores específicos asociados con terminaciones aferentes nociceptivas. Estos receptores son sensibles tanto al calor como a la capsaicina, el ingrediente de los pimientos chiles, responsable de la sensación familiar de hormigueo o ardor producida por los alimentos picantes (recuadro A). El denominado receptor vanilloide (VR-1 o TRPV1) se encuentra en las fibras C y Aδ, y se activa por el calor moderado (45°C, una temperatura percibida como desagradable) y por la capsaicina. Otro tipo de receptor (receptor similar al vainilloide, VRL-1 o TRPV2) tiene una respuesta de umbral más alto al calor (52°C), no es sensible a la capsaicina y se encuentra en las fibras Aδ. Ambos son miembros de la familia más grande los canales de *potencial transitorio del receptor* (TRP), identificados por primera vez en estudios de la vía de la fototransducción en las moscas de la fruta y que actualmente se sabe que comprenden gran cantidad de receptores sensibles a diferentes intervalos de calor y frío. Desde el punto de vista estructural, los canales TRP se asemejan a los del potasio con puerta de voltaje, o a los canales con puerta de nucleótidos cíclicos, y tienen seis dominios transmembrana con un poro en-

Recuadro A

Capsaicina

La capsaicina, el principal ingrediente responsable de la acritud de los pimientos picantes, es ingerida diariamente por más de un tercio de la población del mundo. La capsaicina activa respuestas en un subgrupo de fibras C nociceptivas (nociceptores polimodales; véase cap. 9) al abrir canales iónicos con puerta de ligando que permiten el ingreso de Na^+ y Ca^{2+}. Uno de estos canales (VR-1) se clonó y se observó que es activado por capsaicina, ácido y anandamida (un compuesto endógeno que también activa los receptores de canabanoides) y por el calentamiento del tejido hasta unos 43°C. En consecuencia, es probable que la anandamida y la temperatura sean los activadores endógenos de estos canales. Los ratones cuyos receptores VR-1 fueron noqueados beben soluciones de capsaicina como si fueran agua. Se encontraron receptores de capsaicina en los nociceptores polimodales de todos los mamíferos, pero no están presentes en las aves (lo que ha conducido a la producción de alpiste mezclado con capsaicina a prueba de ardillas).

Cuando se aplica a las membranas mucosas de la cavidad oral, la capsaicina actúa como irritante, y produce reacciones protectoras. Cuando se inyecta en la piel genera un dolor ardiente e hiperalgesia a los estímulos térmicos y mecánicos. Las aplicaciones repetidas de capsaicina también desensibilizan las fibras dolorosas e impiden que los neuromoduladores como la sustancia P, VIP y somatostatina sean liberados por las terminaciones nerviosas periféricas y centrales. En consecuencia, la capsaicina se utiliza clínicamente como agente analgésico y antiinflamatorio. Suele aplicarse en forma tópica en una crema (al 0,075%) para aliviar el dolor asociado con artritis, neuralgia posherpética, mastectomía y neuralgia del trigémino. Por lo tanto, este notable irritante químico no solo da placer al gusto en gran escala, sino que también es útil para aliviar el dolor.

Bibliografía

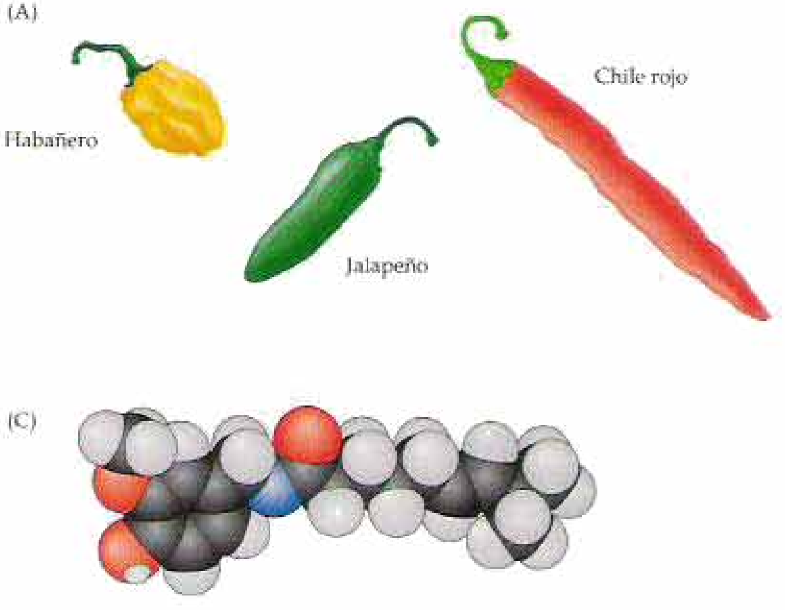
Caterina, M. J., A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine y D. Julius (1997) The capsaicine receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389: 816-824.

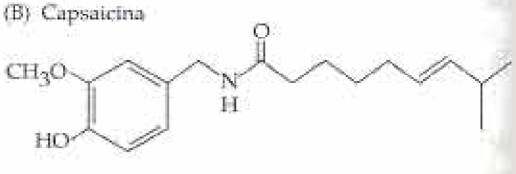
Caterina, M. J. y otros 8 (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288: 306-313.

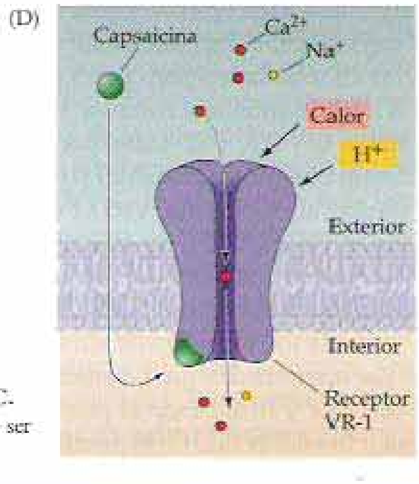
Szallasi, A. y P. M. Blumberg (1999) Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. Pharm. Reviews 51: 159-212.

Tominaga, M. y otros 8 (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron. 21: 531-543.

Zygmunt, P. M. y otros 7 (1999) Vanilloid receptor on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature 400: 452-457.







A. Algunos pimientos populares que contienen capsaicina. **B.** Estructura química de la capsaicina. **C.** Molécula de la capsaicina. **D.** Diagrama del canal de receptor de VR-1/capsaicina. Este canal puede ser activado por capsaicina intercelularmente o por calor o protones (H^+) en la superficie celular.

tre los dominios 5 y 6. Bajo condiciones de reposo, el poro del canal está cerrado. En el estado activado abierto, estos receptores permiten un influjo de sodio y calcio que inicia la generación de potenciales de acción en las fibras nociceptivas.

Dado que el mismo receptor responde al calor y a la capsaicina, no sorprende que los chiles parezcan "calientes". Sin embargo, un misterio es por qué el sistema nervioso desarrolló receptores que son sensibles a una sustancia química de los chiles. Como se observa con otros compuestos vegetales que activan selectivamente los receptores nerviosos (véase más adelante la explicación de los opioides), parece probable que los receptores TRPV1 detecten sustancias endógenas cuya estructura química se asemeja a la de la capsaicina. De hecho, actualmente existen ciertos indicios de que los "endovanilloides" son producidos por los tejidos periféricos en respuesta a la lesión y que estas sustancias, junto con otros factores, contribuyen a la respuesta nociceptiva a la lesión.

Vías centrales del dolor

Las vías que transmiten información acerca de los estímulos nocivos hasta el encéfalo, como podría esperarse para un sistema tan importante y multifacético, también son complejas (véanse recuadros B y C). Para comprender esta complejidad es de ayuda distinguir dos componentes del dolor: el discriminativo sensitivo, que señala la localización, la intensidad y la calidad de la estimulación nociva, y el afectivo-motivacional, que señala la cualidad desagradable de la experiencia y permite la activación autónoma que sigue a un estímulo nocivo (la reacción clásica de lucha o huida; véase cap. 20). Se considera que el componente discriminativo depende de vías dirigidas a las áreas somatosensitivas tradicionales de la corteza, mientras que el afectivo-motivacional es dependiente de otras vías corticales y del tronco del encéfalo. En la figura 9-3 se resumen las vías principales.

Las vías responsables del componente discriminativo del dolor se originan con otras neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal, y, al igual que otras células nerviosas sensitivas, los axones centrales de las células nerviosas nociceptivas entran en la médula espinal a través de las raíces dorsales (fig. 9-3A). Cuando estos axones de proyección central alcanzan el asta dorsal de la médula espinal, se ramifican en colaterales ascendentes y descendentes, y forman **el tracto dorsolateral de Lissauer** (llamado así en honor al neurólogo alemán que describió esta vía por primera vez a fines del siglo XIX). En los casos típicos, los axones del tracto de Lissauer se dirigen hacia arriba y hacia abajo por uno o dos segmentos de la médula espinal antes de penetrar en la sustancia gris del asta dorsal. Una vez allí, los axones dan origen a ramas que hacen contacto con neuronas localizadas en varias de las láminas de Rexed (éstas son las divisiones descriptivas de la sustancia gris medular en el corte transversal, también denominadas así en honor del neuroanatomista que describió estos detalles en la década de 1950).

Los axones de estas neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal atraviesan la línea media y ascienden por todo el camino hasta el tronco del encéfalo y el tálamo en el cuadrante anterolateral (también llamado ventrolateral) de la mitad contralateral de la médula espinal. Estas fibras forman el **tracto espinotalámico**, la vía ascendente principal para la información relacionada con el dolor y la temperatura. Esta vía global también se denomina **sistema anterolateral**, de modo muy similar a como la vía mecanosensitiva se denomina sistema cordonal posterior-lemnisco medio.

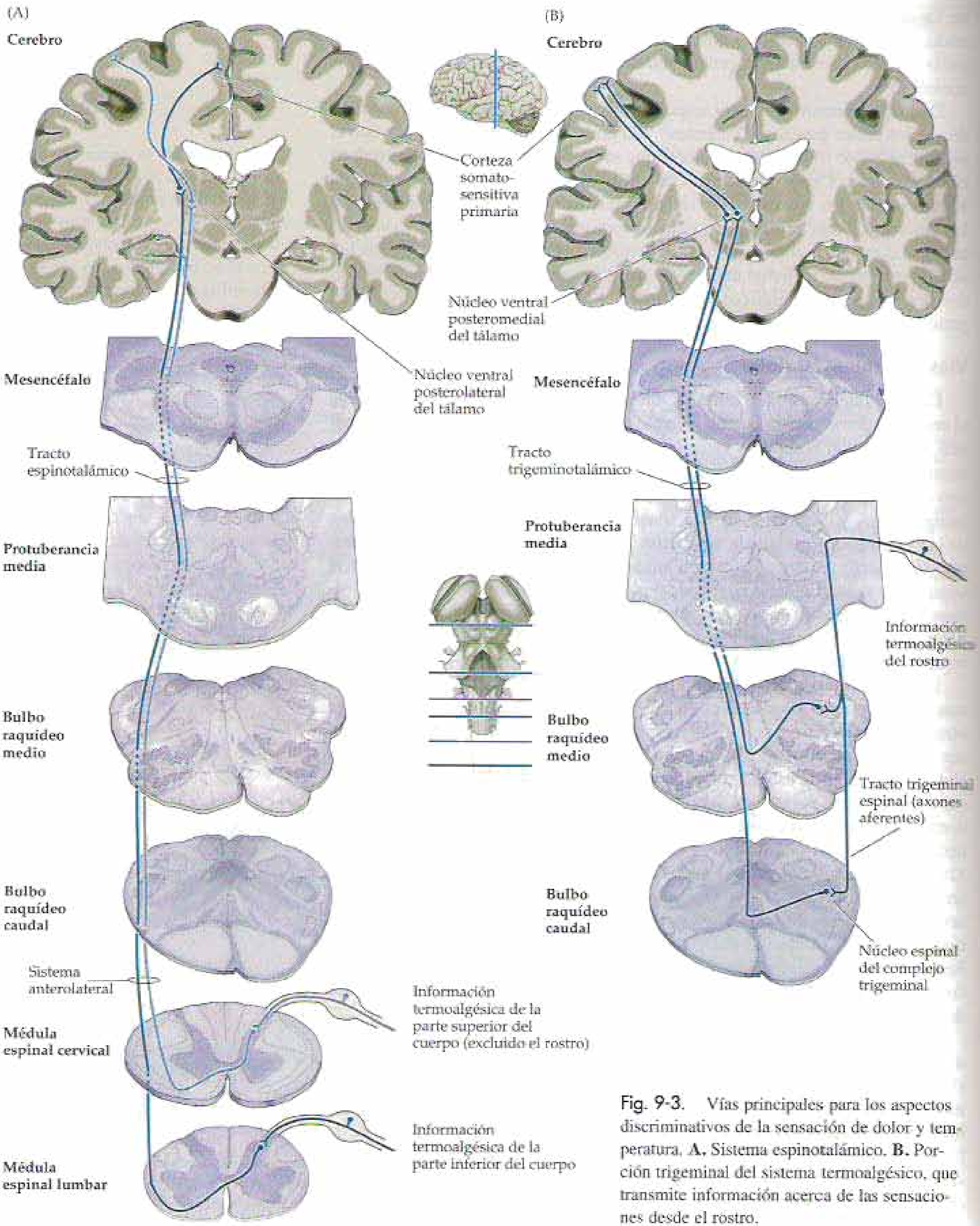

(A)
Cerebro
Mesencéfalo
Tracto espinotalámico
Protuberancia media
Bulbo raquídeo medio
Bulbo raquídeo caudal
Sistema anterolateral
Médula espinal cervical
Médula espinal lumbar
Corteza somatosensitiva primaria
Núcleo ventral posteromedial del tálamo
Núcleo ventral posterolateral del tálamo
Información termoalgésica de la parte superior del cuerpo (excluido el rostro)
Información termoalgésica de la parte inferior del cuerpo
(B)
Cerebro
Mesencéfalo
Tracto trigeminotalámico
Protuberancia media
Información termoalgésica del rostro
Bulbo raquídeo medio
Tracto trigeminal espinal (axones aferentes)
Bulbo raquídeo caudal
Núcleo espinal del complejo trigeminal

Fig. 9-3. Vías principales para los aspectos discriminativos de la sensación de dolor y temperatura. **A.** Sistema espinotalámico. **B.** Porción trigeminal del sistema termoalgésico, que transmite información acerca de las sensaciones desde el rostro.

Recuadro B

Dolor referido

Es sorprendente pero hay pocas neuronas en el asta dorsal de la médula espinal especializadas sólo en la transmisión del dolor *visceral*. Como es evidente, nosotros reconocemos ese dolor, pero se transmite centralmente a través de las neuronas del asta dorsal que también están involucradas en el dolor *cutáneo*. Como resultado de esta disposición, la enfermedad de un órgano interno a veces se percibe como dolor cutáneo. Como consecuencia de esto, el paciente puede concurrir a la consulta médica por dolor en un sitio que no es el de origen real; esto se denomina dolor referido. El ejemplo clínico más frecuente es el dolor anginoso (el que surge del músculo cardíaco cuando no es perfundido con la sangre suficiente) atribuido a la pared torácica superior, con irradiación al brazo y la mano izquierdos. Otros ejemplos importantes son el dolor vesicular referido a la región escapular, el dolor esofágido referido a la pared torácica, el dolor ureteral (p. ej., por la evacuación de un cálculo renal) referido a la pared abdominal inferior, el dolor vesical referido al periné y el dolor de un apéndice inflamado referido a la pared abdominal inferior que rodea al ombligo. El conocimiento del dolor referido puede conducir a un diagnóstico más certero que de otro modo podría omitirse.

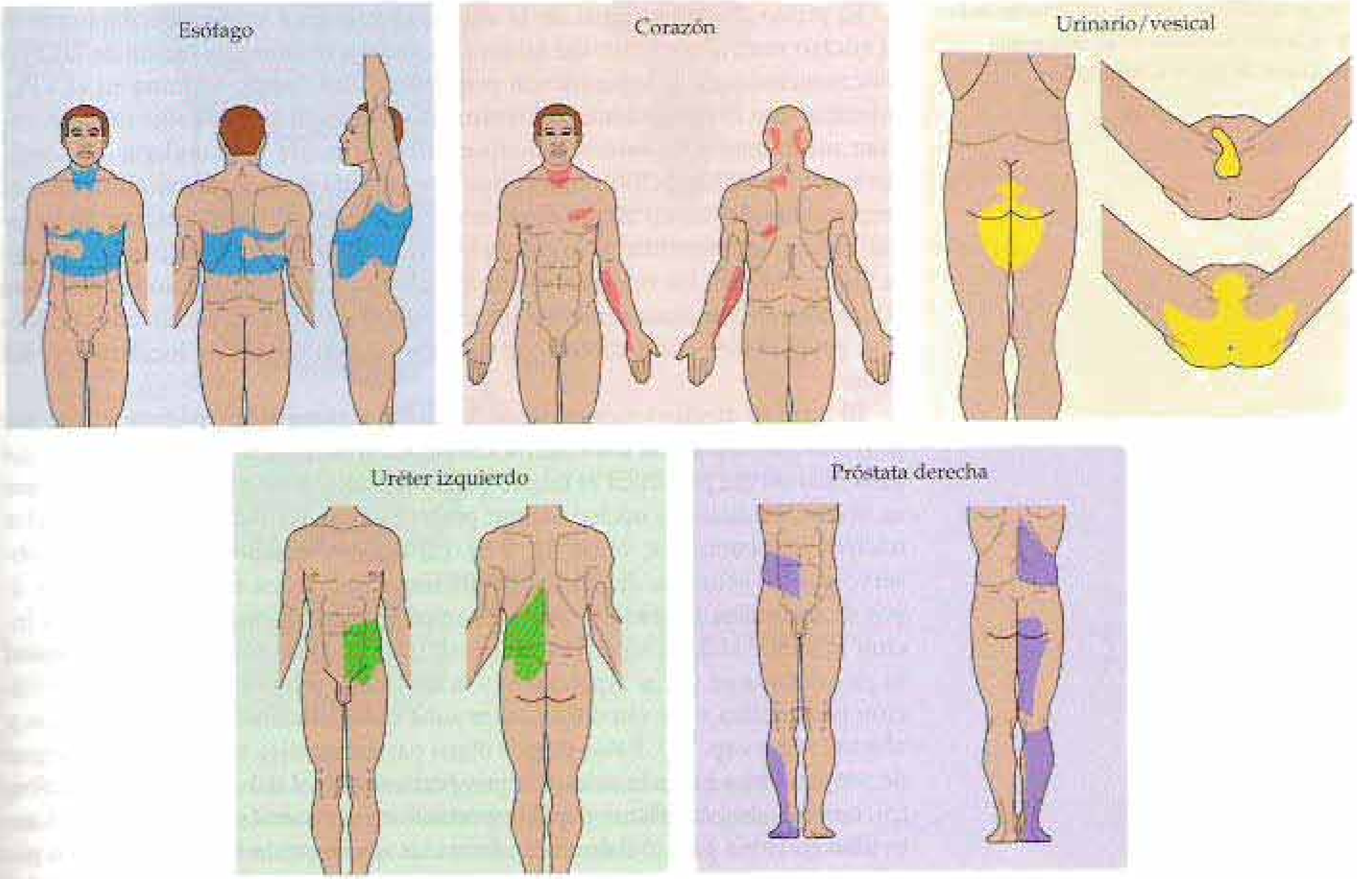
Bibliografía

Capps, J. A. y G. H. Coleman (1932) *An Experimental and Clinical Study of Pain in the Pleura, Pericardium, and Peritoneum*. New York: Macmillan.

Head, H. (1893) On disturbances of sensation with special reference to the pain of visceral disease. Brain 16: 1-32.

Kellgrew, J. H. (1939-1942) On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. Clin. Sci. 4:35-46.

Ejemplos de dolor que surge de un trastorno visceral referido a una región cutánea (color).



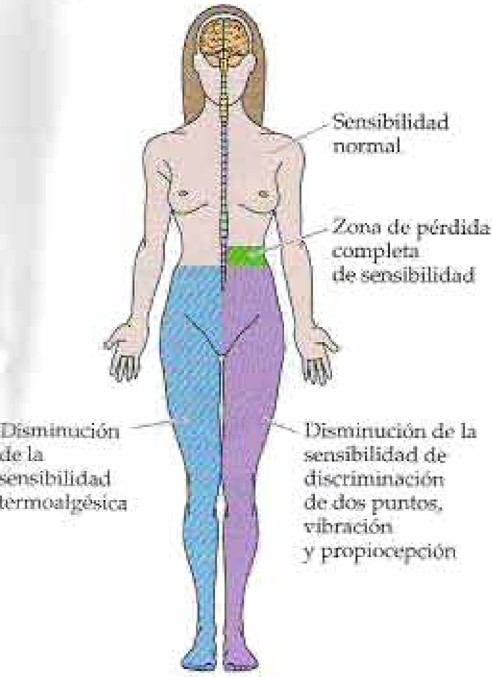


Fig. 9-4. Patrón de pérdida sensitiva "disociada" luego de una hemisección medular en el décimo nivel torácico sobre el lado izquierdo. Este patrón, junto con la debilidad motora del mismo lado de la lesión también se lo denomina síndrome de Brown-Séquard.

La localización del tracto espinotalámico es muy importante desde el punto de vista clínico debido a los déficit sensitivos característicos que siguen a la lesión medular. Dado que la vía mecanosensitiva asciende homolateralmente en la médula, una lesión medular unilateral produce pérdida sensitiva del tacto, la presión, la vibración y la propiocepción por debajo de la lesión del mismo lado. Sin embargo, las vías para el dolor y la temperatura cruzan la línea media para ascender del lado *opuesto* de la médula. Por lo tanto, se observa una disminución de la sensación de dolor por debajo de la lesión del lado *opuesto* a la pérdida mecanosensitiva (y a la lesión). Este patrón se denomina **pérdida sensitiva disociada** y (junto con los signos locales de los dermatomas; véase recuadro C en cap. 8) ayuda a definir el nivel de la lesión (fig. 9-4).

Como sucede con la vía mecanosensitiva, la información acerca de la estimulación nociva y térmica del rostro sigue una vía separada hasta el tálamo (véase fig. 9-3B). Los axones de primer orden que se originan en las células del ganglio trigeminal y en los ganglios asociados con los nervios VII, IX y X transmiten información desde los nociceptores faciales y los termorreceptores hasta el tronco del encéfalo. Después de entrar en la protuberancia, estas fibras trigeminales mielínicas y amielínicas pequeñas *descienden* hasta el bulbo raquídeo, y forman el **tracto trigeminal espinal** (o tracto espinal del nervio craneal V) y terminan en dos subdivisiones del complejo trigeminal raquídeo: la porción interpolar y la porción caudal. Los axones provenientes de las neuronas de segundo orden en estos dos núcleos trigeminales, al igual que sus análogos en la médula espinal, atraviesan la línea media y ascienden hasta el tálamo contralateral en el **tracto trigeminotalámico**.

El punto diana principal de la vía espinotalámica y trigeminotalámica es el núcleo ventral posterior del tálamo. Al igual que la organización de las vías mecanosensitivas, la información proveniente del cuerpo termina en el VPL, mientras que la proveniente del rostro culmina en el VPM. Estos núcleos envían sus axones a la corteza somatosensitiva primaria y secundaria. Se considera que la información nociceptiva transmitida a estas áreas corticales es responsable del componente discriminativo de dolor: identificación de la localización, la intensidad y la calidad de la estimulación. Consistente con esta interpretación, los registros electrofisiológicos de neuronas nociceptivas en S1, muestran que estas neuronas tienen campos receptivos localizados pequeños, propiedades compatibles con medidas conductuales de localización del dolor.

El aspecto afectivo-motivacional del dolor está mediado evidentemente por proyecciones separadas del sistema anterolateral hacia la formación reticular del mesencéfalo (en particular el núcleo parabraquial) y a los núcleos talámicos que se ubican mediales al núcleo ventral posterior (que involucra los denominados núcleos intralaminales; véase fig. 9-5). En algunos estudios en roedores se observó que las neuronas del núcleo parabraquial responden a la mayoría de los tipos de estímulos nocivos, y tienen campos receptivos grandes que pueden incluir la totalidad de la superficie corporal. Las neuronas del núcleo parabraquial se proyectan a su vez al hipotálamo y la amígdala, y proporcionan así información nociceptiva a los circuitos que se sabe están vinculados con motivación y afecto (véase cap. 28). Estos puntos diana parabraquiales también son el origen de proyecciones hacia la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, una estructura que desempeña un papel importante en el control descendente de la actividad en la vía para el dolor. Las aferencias nociceptivas hacia los núcleos parabraquial y ventral posterior se originan en poblaciones neuronales separadas

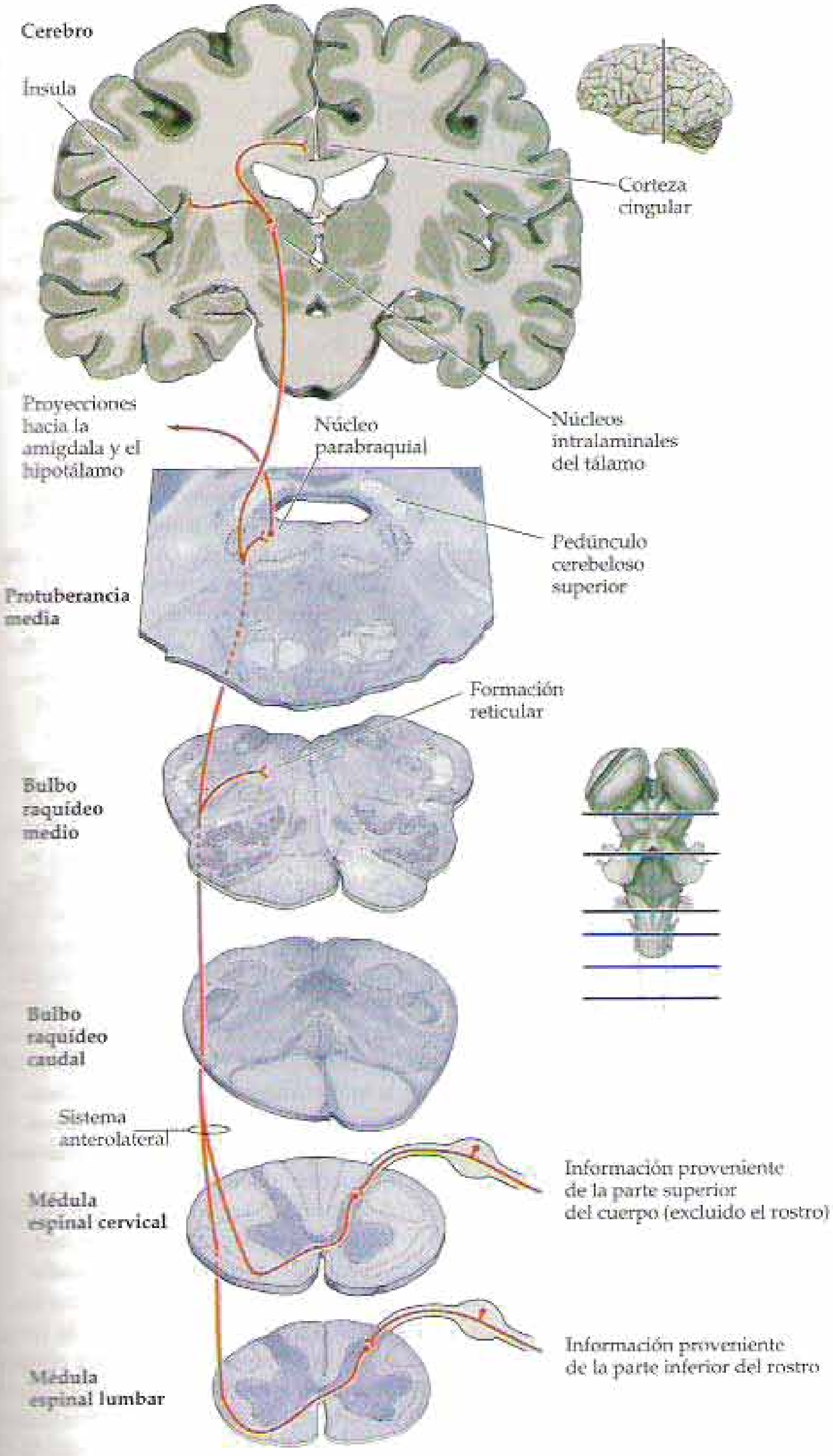

Cerebro
Ínsula
Corteza cingular
Proyecciones hacia la amígdala y el hipotálamo
Núcleo parabraquial
Núcleos intralaminales del tálamo
Pedúnculo cerebeloso superior
Protuberancia media
Formación reticular
Bulbo raquídeo medio
Bulbo raquídeo caudal
Sistema anterolateral
Médula espinal cervical
Información proveniente de la parte superior del cuerpo (excluido el rostro)
Médula espinal lumbar
Información proveniente de la parte inferior del rostro

Fig. 9-5. Vías afectivo-motivacionales del dolor. La información nociceptiva fundamental para señalar la cualidad desagradable del dolor está mediada por proyecciones hacia la formación reticular (que involucra el núcleo parabraquial) y los núcleos paralaminares del tálamo.

Recuadro C

Vía de las columnas dorsales para el dolor visceral

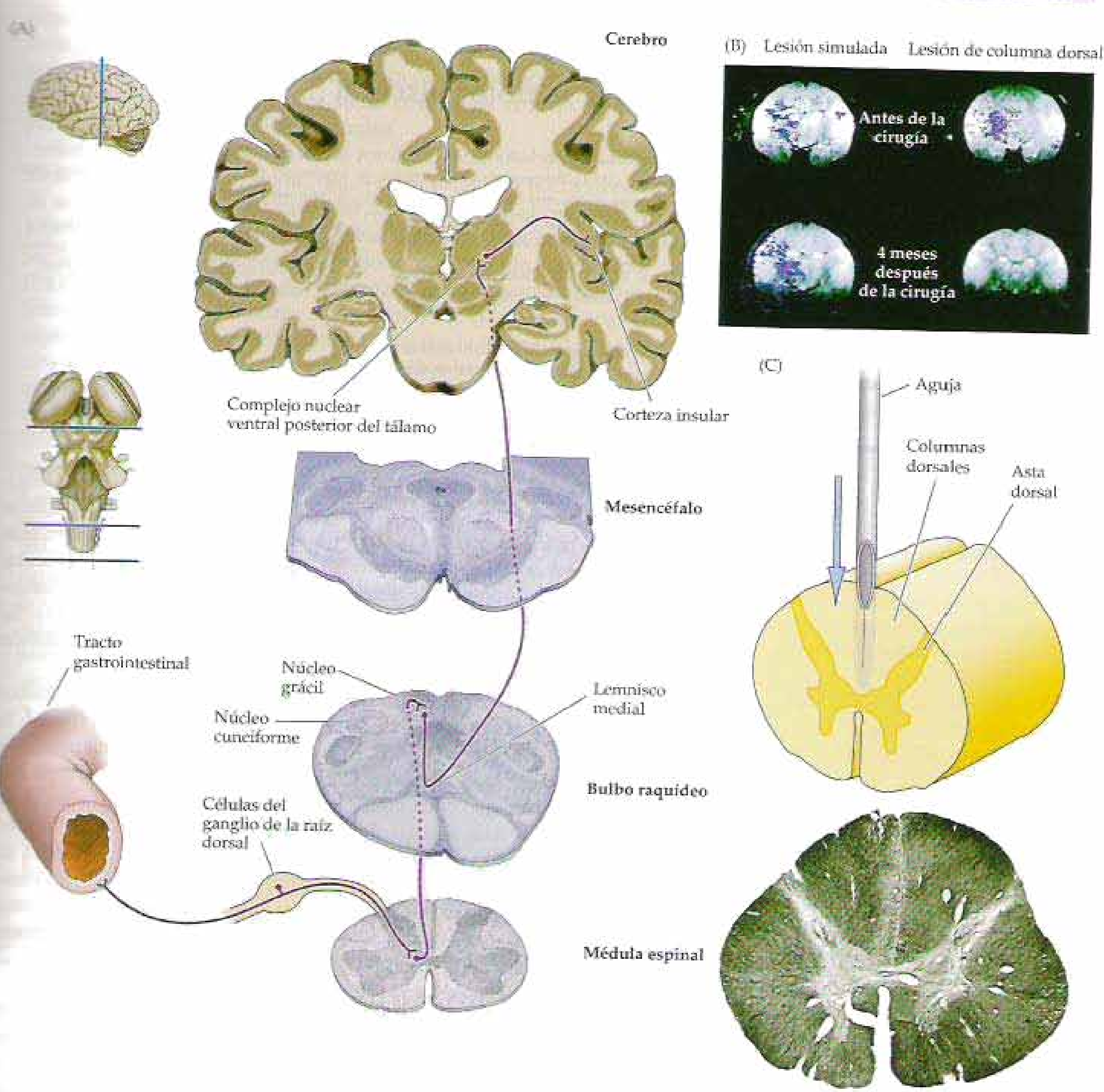
En los capítulos 8 y 9 se presenta un marco de trabajo para considerar las vías neurales centrales que transmiten señales mecanosensitivas inocuas y señales dolorosas desde los orígenes cutáneos y somáticos profundos. Si se consideran sólo las señales derivadas del cuerpo por debajo de la cabeza, la información mecanosensitiva discriminativa y propioceptiva viaja hasta el tálamo ventral posterior a través del sistema cordonal posterior-lemnisco medial (véase fig. 8-6A), mientras la información nociceptiva se dirige hasta los mismos relevos talámicos (y otros) a través de los sistemas anterolaterales (véase fig. 9-3A). No obstante, ¿de qué modo las señales dolorosas que surgen en los órganos viscerales de la pelvis, el abdomen y el tórax ingresan en el sistema nervioso central y finalmente alcanzan la conciencia?

La respuesta se obtuvo a partir de un componente recién descubierto de la vía cordonal posterior-lemnisco medial que transmite la nocicepción visceral. Aunque en el capítulo 20 se presentará más información sobre los sistemas que reciben y procesan la información sensitiva visceral, en este punto vale la pena considerar este componente de las vías del dolor y el modo en que esta vía particular comenzó a tener impacto en la medicina clínica.

Los aferentes viscerales primarios de las vísceras pelvianas y abdominales entran en la médula espinal y hacen sinapsis sobre neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal lumbosacra. Como se explica en el recuadro A y en el capítulo 20, algunas de estas neuronas de segundo orden son células que dan origen a los sistemas anterolaterales y contribuyen a los patrones de dolor visceral referido. Sin embargo, otras neuronas –tal vez fundamentalmente las que dan origen a las señales nociceptivas– hacen sinapsis sobre neuronas en la región gris intermedia de la médula espinal cerca del conducto central. Estas neuronas por su parte no envían sus axones a través de la sustancia blanca anterolateral de la médula espinal (como podría esperarse para una vía para el dolor) sino por las columnas dorsales en una posición muy cercana a la línea media (véase fig. A). Asimismo, neuronas de segundo orden en la médula espinal torácica que transmiten señales nociceptivas desde las vísceras torácicas envían sus axones rostralmente a través de las columnas dorsales a lo largo del tabique intermedio dorsal, cerca de la división de los fascículos grácil y cuneiforme. Estos axones de segundo orden hacen sinapsis luego en los núcleos de las columnas dorsales en el bulbo raquídeo caudal, donde las neuronas dan origen a las fibras arciformes que forman el lemnisco medial contralateral y finalmente hacen sinapsis sobre las neuronas de proyección talamocorticales en el tálamo ventral posterior.

En la actualidad, esta proyección sensitiva visceral de los cordones posteriores parece ser la vía principal por la cual las sensaciones dolorosas originadas en las vísceras son detectadas y discriminadas. Varias observaciones apoyan esta conclusión: 1) las neuronas en el núcleo ventral posterolateral, el núcleo grácil y cerca del conducto central de la médula espinal responden a la estimulación visceral nociva; 2) las respuestas de las neuronas en el núcleo ventral posterolateral y el núcleo grácil a esa estimulación se reducen mucho con las lesiones espinales de las columnas dorsales (véase fig. B), pero no con lesiones de la sustancia blanca anterolateral, y 3) la infusión de fármacos que bloquean la transmisión sináptica nociceptiva en la región gris intermedia de la médula espinal sacra bloquea las respuestas de las neuronas en el núcleo grácil a la estimulación visceral nociva, pero no a la estimulación cutánea inocua.

El descubrimiento de este componente sensitivo visceral en el sistema cordonal posterior-lemnisco medial ayudó a explicar por qué la transección quirúrgica de los axones que se encuentran en la porción medial de las columnas dorsales (procedimiento denominado *mielotomía de la línea media*) genera un alivio importante del dolor debilitante que aparece como consecuencia de los cánceres viscerales en el abdomen y la pelvis. Aunque el desarrollo inicial de este procedimiento quirúrgico precedió a la dilucidación de esta vía para el dolor visceral, estos descubrimientos nuevos renovaron el interés en la mielotomía de la línea media como intervención neuroquirúrgica paliativa para los pacientes oncológicos cuyo dolor por otra parte es inmanejable. En realidad, el conocimiento preciso de la vía sensitiva visceral en las columnas dorsales condujo a refinamientos nuevos que permiten un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo ("puntiforme") que intenta interrumpir los axones de segundo orden de esta vía tan sólo en un segmento medular (en los casos típicos, un nivel torácico medio o inferior; véase fig. C). Al hacerlo, este procedimiento ofrece cierta esperanza a los pacientes que luchan por mantener una calidad de vida razonable en circunstancias extraordinariamente difíciles.


(A)
Cerebro
Complejo nuclear ventral posterior del tálamo
Corteza insular
Mesencéfalo
Tracto gastrointestinal
Núcleo grácil
Núcleo cuneiforme
Lemnisco medial
Bulbo raquídeo
Células del ganglio de la raíz dorsal
Médula espinal
(B) Lesión simulada
Lesión de columna dorsal
Antes de la cirugía
4 meses después de la cirugía
(C)
Aguja
Columnas dorsales
Asta dorsal

A. Vía para el dolor visceral en el sistema cordonal posterior-lemnisco medial. Para simplificar sólo se muestran las vías que median el dolor visceral desde la pelvis y el abdomen inferior. También se muestra como comparación el componente mecanosensitivo de este sistema para la discriminación de los estímulos táctiles y el sistema anterolateral para la detección de estímulos cutáneos termoalgésicos (véanse también figs. 8-6A y 9-3A). **B.** La evidencia empírica que apoya la existencia de la vía para el dolor visceral que se muestra en **A**. Se observó un aumento de la actividad neural con las técnicas de RM funcional en el tálamo de monos que fueron sometidos a una distensión nociva del colon y el recto, lo que indica el procesamiento del dolor visceral. Esta actividad fue abolida por la lesión de las columnas dorsales en T10, pero no por una cirugía "simulada". (Tomado de Willis y col., 1999). **C.** *Arriba*, un método de mielotomía puntiforme de la línea media para alivio del dolor visceral grave. *Abajo*, corte de la médula espinal torácica (T10) con tinción para mielina de un paciente que se sometió a una mielotomía de la línea media para el tratamiento del dolor por cáncer de colon que no se controló con analgésicos. Después de la cirugía, el paciente experimentó alivio del dolor durante los tres meses restantes de su vida. (Tomado de Hirshberg y col., 1996; dibujo tomado de Nauta y col., 1997.)

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Vía de las columnas dorsales para el dolor visceral

Bibliografía

Al-Chaer, E. D., N. B. Lawand, K. N. Westlund y W. D. Willis (1996) Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the talamus: a new function for the dorsal column pathway. J. Neurophys. 76: 2661-2674.

Al-Chaer, E. D., N. B. Lawand, K. N. Westlund y W. D. Willis (1996) Pelvic visceral input into the nucleus gracilis is largely mediated by the postsinaptic dorsal column pathway. J. Neurophys. 76: 2675-2690.

Becker, R., S. Gatscher, U. Sure y H. Bertalanffy (2001) The punctate midline myelotomy concept for visceral cancer pain control-case report and review of the literature. Acta Neurochir. [Suppl.] 79: 77-78.

Hitchcock, E. R. (1970) Stereotactic cervical myelotomy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 33: 224-230.

Kim, Y. S. y S. J. Kwon (2000) High thoracic midline dorsal column myelotomy for severe visceral pain due to advanced stomach cancer. Neurosurg. 46: 85-90.

Nauta, H. y otros 8 (2000) Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. J. Neurosurg. (Spine 2) 92: 125-130.

Willis, W. D., E. D. Al-Chaer, M. J. Quast y K. N. Westlund (1999) A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7675-7679.

en el asta dorsal de la médula espinal. Las aferencias parabraquiales se originan en neuronas en la porción más superficial del asta dorsal (lámina I), mientras que las aferencias ventrales posteriores se originan en las porciones más profundas del asta dorsal (p. ej., lámina V). Aprovechando la firma molecular singular de estos dos conjuntos de neuronas, fue posible eliminar selectivamente las aferencias nociceptivas hacia el núcleo parabraquial en los roedores. En estos animales, las respuestas conductuales a la presentación de la estimulación nociva (p. ej., capsaicina) están sustancialmente atenuadas.

Las proyecciones desde el sistema anterolateral hasta los núcleos talámicos laterales proporcionan señales nociceptivas hacia áreas en el lóbulo frontal, la ínsula y la corteza singular (fig. 9-5). En concordancia con esta anatomía, los estudios por imágenes funcionales en seres humanos mostraron una fuerte correlación entre la actividad en la corteza cingular anterior y la experiencia de un estímulo doloroso. Más aun, en algunos experimentos en los que se utilizó hipnosis se pudo separar la respuesta neural a los cambios en la intensidad de un estímulo doloroso de los cambios en su naturaleza desagradable. Los cambios en intensidad se acompañan por alteraciones en la actividad de neuronas en la corteza somatosensorial con pocos cambios en la corteza cingular, mientras que las variaciones en la naturaleza desagradable se correlacionan con alteraciones en la actividad de las neuronas en la corteza cingular.

A partir de esta descripción debe ser evidente que la experiencia completa de dolor comprende la acción cooperativa de una red extensa de regiones encefálicas cuyas propiedades sólo se comienzan a conocer (recuadro C). La representación cortical del dolor es el aspecto menos documentado de las vías centrales para la nocicepción y se necesitan otros estudios para dilucidar la contribución de las regiones fuera de las áreas somatosensitivas del lóbulo parietal. No obstante, un papel sobresaliente para estas áreas en la percepción del dolor lo sugiere la falta de alivio del dolor crónico luego de las ablaciones de las regiones relevantes de la corteza parietal (aunque como era de esperar se altera la percepción mecanosensitiva contralateral).

Sensibilización

Luego de un estímulo doloroso asociado con daño tisular (p. ej., cortes, raspones y hematomas), los estímulos en el área de la lesión y la región circundante que por lo común se percibirían como algo dolorosos se sienten como significativamente más dolorosos, fenómeno denominado **hiperalgesia**. Un buen ejemplo de hiperalgesia es el aumento de la sensibilidad a la temperatura que se desarrolla luego de una quemadura de sol. Este efecto se debe a cambios en la sensibilidad neuronal que se desarrollan en el nivel de los receptores periféricos y sus puntos diana centrales.

La **sensibilización periférica** es resultado de la interacción de los nociceptores con la "sopa inflamatoria" (fig. 9-6) de sustancias liberadas cuando el tejido se daña. Entre estos productos del daño tisular se incluyen protones extracelulares, ácido araquidónico y otros metabolitos lipídicos, bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandinas, nucleótidos y factor de crecimiento nervioso (NGF), todos los cuales pueden interactuar con receptores o canales iónicos de fibras nociceptivas, y aumentar su respuesta. Por ejemplo, las respuestas del receptor TRPV1 al calor pueden potenciarse por la interacción directa del canal con protones extracelulares o metabolitos lipídicos. El NGF y la bradicinina también potencian la actividad de los receptores TRPV1, pero lo hacen de forma indirecta mediante las acciones de receptores separados en la superficie celular (receptores TrkA y de bradicinina, respectivamente) y sus vías de señalamiento intracelular asociadas. Se considera que las prostaglandinas contribuyen a la sensibilización periférica al unirse a receptores acoplados a proteínas G que aumentan los niveles de AMP cíclico en el interior de los nociceptores. Las prostaglandinas también reducen la despolarización umbral necesaria para generar potenciales de acción por medio de la fosforilación de una clase específica de canales del Na resistentes a TTX que se expresan en los nociceptores. Además, la actividad eléctrica en los nociceptores hace que liberen péptidos y neurotransmisores como sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y ATP, que contribuyen además a la respuesta inflamatoria, y

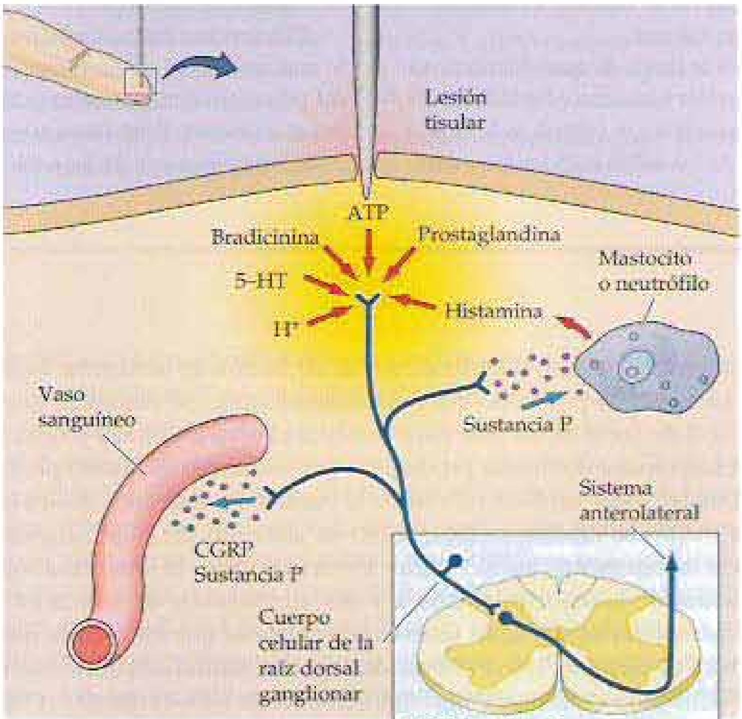


Fig. 9-6. Respuesta inflamatoria al daño tisular. Las sustancias liberadas por los tejidos dañados aumentan la respuesta de las fibras nociceptivas. Además, la activación eléctrica de los nociceptores produce la liberación de péptidos y neurotransmisores que contribuyen más a la respuesta inflamatoria.

Recuadro D

Miembros fantasma y dolor fantasma

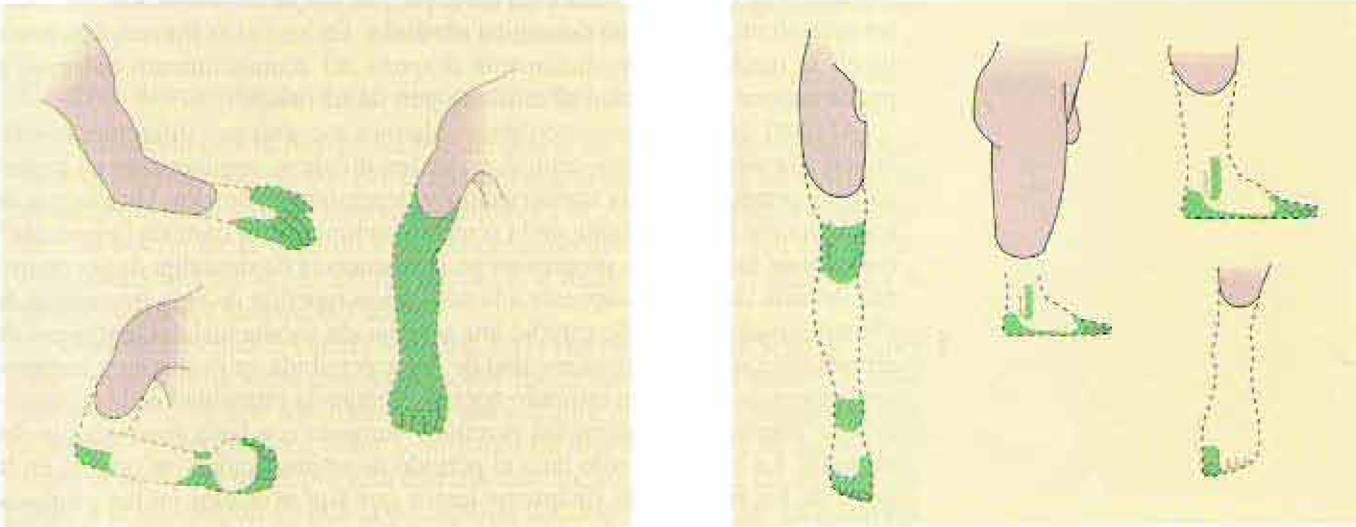
Luego de la amputación de una extremidad, casi todos los pacientes experimentan una ilusión de que el miembro faltante sigue presente. Si bien esta ilusión habitualmente disminuye con el tiempo, persiste en cierto grado durante toda la vida del amputado y a menudo puede reactivarse por la lesión del muñón u otras alteraciones. Estas sensaciones fantasma no están limitadas a las extremidades amputadas; se comunican mamas fantasma luego de la mastectomía, genitales fantasma después de la castración y sensación fantasma de toda la mitad inferior del cuerpo después de la sección de la médula espinal. Esta sensación también es común después del bloqueo nervioso local para la cirugía. Durante la recuperación de la anestesia del plexo braquial, por ejemplo, es frecuente que el paciente experimente un brazo fantasma, percibido como entero e intacto, pero desplazado del brazo real. Cuando se visualiza el brazo real, el miembro fantasma parece "saltar al" brazo y puede emerger y volver a entrar de manera intermitente mientras la anestesia desaparece. Estos fantasmas sensitivos demuestran que la maquinaria central para el procesamiento de la información somatosensitiva no está ociosa en ausencia de estímulos periféricos; al parecer, los mapas sensitivos centrales y los sistemas de procesamiento siguen operando en forma independiente de la periferia, para originar estas sensaciones extrañas.

Es interesante destacar que se desarrolla una reorganización funcional considerable de los mapas somatotópicos en la corteza somatosensitiva primaria de los amputados (véase cap. 24). Esta reorganización comienza inmediatamente después de la amputación y tiende a evolucionar durante varios años. Uno de los efectos de este proceso es que las neuronas que perdieron sus aferencias originales (esto es, de la extremidad amputada) responden a la estimulación táctil de otras partes del cuerpo. Una consecuencia sorprendente es que la estimulación del rostro, por ejemplo, puede experimentarse como si se hubiera tocado el miembro faltante.

Otros indicios de que el fenómeno del miembro fantasma es resultado de una representación central es la experiencia de los niños nacidos sin extremidades. Estos individuos tienen ricas sensaciones fantasma, a pesar de que nunca desarrollaron una extremidad. Esta observación sugiere que hay una representación completa del cuerpo independientemente de los elementos periféricos que se mapeen. Sobre la base de estos resultados, Ronald Melzack propuso que la pérdida de una extremidad genera un desequilibrio interno entre la representación del cuerpo en el encéfalo y el patrón de aferencias táctiles periféricas que alcanza la neocorteza. La consecuencia sería una sensación ilusoria de que la parte del cuerpo faltante sigue presente y es funcional. Con el tiempo, el encéfalo puede adaptarse a esta pérdida y alterar su representación somática intrínseca para adaptarse mejor a la nueva configuración del cuerpo. Este cambio podría explicar por qué la sensación fantasma aparece casi inmediatamente después de la pérdida de la extremidad, pero su intensidad suele disminuir con el tiempo.

El miembro fantasma podría ser solo una curiosidad –o un indicio firme del procesamiento somatosensitivo de orden superior– si no fuera porque una cantidad importante de amputados tam-

producen vasodilatación, tumefacción y la liberación de histamina de los mastocitos. El supuesto propósito del señalamiento químico complejo que se origina en el daño local no es sólo para proteger el área lesionada (como resultado de percepciones dolorosas producidas por estímulos comunes próximos al sitio del daño), sino también promover la curación y defender contra la infección por medio de efectos locales, como un aumento del flujo sanguíneo y la migración de leucocitos hacia el sitio. Evidentemente, la identificación de los componentes de la sopa inflamatoria y sus mecanismos de acción es un área fértil para explorar analgésicos (esto es, compuestos que reducen la intensidad del dolor). Por ejemplo, los denominados agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), como aspirina e ibuprofeno, inhiben la ciclooxigenasa (COX), una enzima importante en la biosíntesis de prostaglandinas.



Dibujos de brazos y piernas fantasma sobre la base de las comunicaciones de los pacientes. El fantasma está indicado por una línea rayada, donde las regiones coloreadas muestran las partes que se experimentan más vívidamente. Obsérvese que algunos fantasmas se encuentran telescopados en el muñón. (Tomado de Solonen, 1962.)

bién desarrollan dolor fantasma. Este problema frecuente suele describirse como una sensación de hormigueo o ardor en la parte faltante. Sin embargo, a veces, la sensación se convierte en un dolor mucho más grave que los pacientes experimentan cada vez como más debilitante. De hecho, el dolor fantasma es una de las causas más frecuentes de síndromes de dolor crónico, trastorno de tratamiento extraordinariamente difícil. Debido a la naturaleza difusa del procesamiento central del dolor, la ablación del tracto espinotalámico, porciones del tálamo o incluso de la corteza somatosensitiva primaria por lo general no alivia el malestar que perciben estos pacientes.

Bibliografía

Melzack, R. (1989) Phantom limbs, the self, and the brain. The D. O. Hebb Memorial Lecture. Canad. Psychol. 30:1-14.

Melzack, R. (1990) Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. TINS 13: 88-92.

Nashold, B. S., (h.) (1991) Paraplegia and pain. En *Deafferentiation Pain Syndromes: Pathophysiology and Treatment*, B. S. Nashold, (h.) y J. Ovelmen-Levitt (eds.). New York: Raven Press, pp. 301-319.

Ramachandran, V. S. y S. Blakeslee (1998) *Phantoms in the Brain*. New York: William Morrow & Co.

Solonen, K. A. (1962) The phantom phenomenon in amputated Finnish war veterans. Acta. Orthop. Scand. Suppl. 54: 1-37.

La **sensibilización central** se refiere a un aumento dependiente de la actividad y de inicio inmediato en la excitabilidad de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal que sigue a los niveles elevados de actividad en los aferentes nociceptivos. En consecuencia, los niveles de actividad en los aferentes nociceptivos que estaban por debajo del umbral, antes del acontecimiento sensibilizante, se vuelven suficientes como para generar potenciales de acción en las neuronas del asta dorsal, y contribuyen con un aumento de la sensibilidad al dolor. Aunque la sensibilización central se desencadena en las neuronas del asta dorsal por la actividad en los nociceptores, los efectos se generalizan a otras aferencias que se originan en mecanorreceptores de umbral bajo. Así, los estímulos que bajo condiciones normales serían inocuos (como hematomas en la superficie de la piel) activan neuronas de segundo orden en el asta dorsal que reciben aferencias nociceptivas, y dan origen a una sensación de dolor. La inducción de dolor por lo que en condiciones normales un estímulo inocuo se denomina **alodinia**. En los casos típicos, este fenómeno se desarrolla inmediatamente después del acontecimiento doloroso y puede superar en duración al estímulo por varias horas.

Al igual que su análogo periférico, algunos mecanismos diferentes contribuyen a la sensibilización central, y pueden dividirse ampliamente en procesos independientes de la transcripción y dependientes de ella. Una forma de transcripción independiente de la sensibilización central llamada "elevación" comprende un aumento progresivo en la frecuencia de descarga de las neuronas del asta dorsal en respuesta a la activación repetida de baja frecuencia de aferentes nociceptivos. Se estudió una correlación conductual del fenómeno de elevación examinando la intensidad de dolor percibida en respuesta a numerosas presentaciones de un estímulo nocivo. Aunque la intensidad de la estimulación es constante, la intensidad percibida aumenta con cada presentación del estímulo. La elevación sólo dura el período de estimulación y se origina en la suma de los potenciales sinápticos lentos que son evocados en las neuronas del asta dorsal por las aferencias nociceptivas. La despolarización sostenida de las neuronas del asta dorsal es en parte resultado de la activación de canales del calcio dependiente del L-voltaje y por la eliminación del bloqueo con Mg de los receptores de NMDA, lo que aumenta la sensibilidad de la neurona del asta dorsal al glutamato, el transmisor de las aferentes nociceptivas. Se considera que otra forma de sensibilización central que es más prolongada que el período de estimulación sensitiva (como alodinia) comprende un aumento similar a la LTP de los potenciales postsinápticos (véase cap. 24). Las formas más duraderas, resultado de los procesos dependientes de la transcripción, pueden producirse por cambios en la actividad neuronal o por señales humorales. Las producidas por la actividad neuronal se localizan en el sitio de la lesión, mientras que la activación humoral puede conducir a cambios más difusos. Por ejemplo, las citocinas liberadas de la microglia y otras fuentes promueven la transcripción difusa de COX-2 y la producción de prostaglandinas en las neuronas del asta dorsal. Como se describe para los aferentes nociceptivos, el incremento de los niveles de prostaglandinas en las neuronas del SNC aumenta la excitabilidad neuronal. Por lo tanto, los efectos analgésicos de los fármacos que inhiben la COX se deben a acciones en la periferia y el interior del asta dorsal.

A medida que cicatriza el tejido lesionado, la sensibilización inducida por mecanismos periféricos y centrales en los casos típicos disminuye y el umbral para el dolor retorna a los niveles previos a la lesión. Sin embargo, cuando se dañan las fibras aferentes o las centrales –complicación frecuente en estados patológicos como diabetes, herpes zoster, SIDA, esclerosis múltiple y accidente cerebrovascular– estos procesos pueden persistir. El trastorno resultante se denomina **dolor neuropático**, una experiencia crónica e intensamente dolorosa difícil de tratar con analgésicos convencionales. (Véase recuadro D para una descripción del dolor neuropático asociado con la amputación de una extremidad.) El dolor puede aparecer en forma espontánea (sin un estímulo) o producirse por formas leves de estimulación que son frecuentes en la experiencia cotidiana, como el tacto y la presión suaves de las vestimentas, o temperaturas cálidas o frías. Los pacientes a menudo describen su experiencia como una sensación ardiente constante interrumpida por episodios de dolor lancinante, pinchazos o descargas eléctricas. Dado que la discapacidad y el estrés psicológico asociados con el dolor neuropático crónico pueden ser intensos, gran parte de la investigación actual está dedicada a conocer mejor los mecanismos de sensibilización periférica y central con la esperanza de hallar terapias más eficaces para este síndrome debilitante.

Control descendente de la percepción del dolor

En relación con la *interpretación* del dolor, los investigadores han observado desde hace mucho que existe una diferencia entre la realidad objetiva de un estímulo doloroso y la respuesta subjetiva a él. Algunos estudios modernos de esta discrepancia llegaron a la comprensión del modo en que ciertas circunstancias afectan la percepción del dolor y, finalmente, de la anatomía y la farmacología del sistema del dolor.

Durante la Segunda Guerra Mundial, en la Harvard Medical School, Henry Beecher y col. hicieron una observación fundamental. En el primer estudio sistemático de su tipo advirtieron que los soldados que sufrían lesiones graves a menudo padecían poco dolor o ninguno. En efecto, muchos de los heridos expresaban su asombro por esta extraña disociación. Beecher, un anestesista, llegó a la conclusión de que la percepción del dolor depende de su contexto. Por ejemplo, el dolor de un soldado herido en el campo de batalla presumiblemente estaría mitigado por los beneficios imaginados de ser alejado del peligro, mientras que una lesión similar en un ambiente doméstico podría plantear una variedad de circunstancias muy diferentes que tenderían a exacerbar el dolor (pérdida de trabajo, problemas económicos, etc.). Estas observaciones, junto con el efecto placebo bien conocido (que se explica a continuación), dejaron claro que la percepción del dolor está sometida a una modulación central (todas las sensaciones están sometidas al menos a cierto grado de este tipo de modificación). No se debe tomar esta afirmación como un conocimiento vago acerca de la importancia de las influencias psicológicas o "arriba-abajo" sobre la experiencia sensitiva. Por el contrario, entre los científicos en neurociencias y los neurólogos se desarrolló un reconocimiento gradual de que esos efectos "psicológicos" son tan reales e importantes como cualquier otro fenómeno neural. Esta apreciación proporcionó un punto de vista mucho más racional de los problemas psicológicos en general y del dolor en particular.

El efecto placebo

El efecto placebo se define como una respuesta fisiológica luego de la administración de un medicamento farmacológicamente inerte. La palabra *placebo* significa "complaceré" y el efecto placebo tiene una larga historia de uso (y abuso) en medicina. La realidad del efecto es indiscutible. En un estudio clásico, algunos estudiantes de medicina recibieron una de dos píldoras diferentes; se indicó que una era sedante y otra estimulante. De hecho, ambas contenían sólo ingredientes inertes. De los estudiantes que recibieron el "sedante", más de dos tercios comunicaron que habían sentido somnolencia y los que tomaron dos píldoras se sintieron más somnolientos que los que habían recibido sólo una. Por el contrario, una gran fracción de los que recibieron el "estimulante" comunicaron que se sentían menos cansados e, incluso, alrededor de un tercio de todo el grupo comunicó efectos adversos que variaron desde cefaleas, mareos y parestesias en las extremidades hasta su marcha tambaleante! Sólo 3 de los 56 estudiantes comunicaron que las píldoras que habían recibido no ejercieron efecto alguno.

En otro estudio general el 75% de los pacientes que sufrían dolor por heridas posquirúrgicas comunicó un alivio satisfactorio luego de una inyección de solución fisiológica estéril. Los investigadores que llevaron a cabo este estudio comunicaron que los que respondían eran indistinguibles de los que no lo hacían, tanto en la gravedad aparente de su dolor como en sus características psicológicas. Más notablemente, el efecto placebo en los pacientes posoperatorios puede ser bloqueado por la naloxona, un antagonista competitivo de los receptores de opiáceos, lo que indica una base farmacológica sustancial para el alivio del dolor experimentado (véase la sección siguiente). Una mala interpretación común acerca del efecto placebo es el punto de vista de que los pacientes que responden a un reactivo sin importancia terapéutica no padecen dolor real, sino que sólo lo "imaginan"; por cierto, no es así.

Entre otras cosas, es probable que el efecto placebo explique la eficacia de la anestesia por acupuntura y la analgesia que a veces se puede lograr con la hipnosis. En China la cirugía se llevó a cabo a menudo bajo el efecto de una aguja (que suele transmitir una pequeña corriente eléctrica) insertada en localizaciones como indican los antiguos libros de acupuntura. Antes del advenimiento de las técnicas anestésicas modernas, operaciones como las tiroidectomías para el bocio se efectuaban por lo común sin un gran malestar, sobre todo entre las poblaciones donde el estoicismo era la norma cultural.

Los mecanismos de mejoría del dolor en el campo de batalla, en la anestesia por acupuntura y en la hipnosis están relacionados. Si bien los mecanismos por los cuales el encéfalo afecta la percepción del dolor sólo comienzan a conocerse; el efecto no es mágico ni es signo de un intelecto sugestionable. En resumen, el efecto placebo es absolutamente verdadero.

Bases fisiológicas de la modulación del dolor

El conocimiento de la modulación central de la percepción del dolor (sobre la cual se basa supuestamente el efecto placebo) avanzó mucho con el hallazgo de que la estimulación eléctrica o farmacológica de ciertas regiones del mesencéfalo produce alivio del dolor. Este efecto analgésico surge de la activación de vías descendentes moduladoras del dolor que se proyectan hacia el asta dorsal de la médula espinal (y hacia el núcleo trigeminal espinal) y regulan la transmisión de la información hacia centros superiores (fig. 9-7A). Una de las regiones principales del tronco del encéfalo que producen este efecto se localiza en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. La estimulación eléctrica en este sitio en animales de experimentación no sólo produce analgesia por los criterios conductuales, sino que se demostró que inhibe la actividad de las neuronas de proyección nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal.

En otros estudios de las vías descendentes hacia la médula espinal que regulan la transmisión de información nociceptiva se observó que se originan en algunos sitios del tronco del encéfalo, entre los que se incluyen el núcleo parabraquial, el rafe dorsal y el locus coeruleus, y la formación reticular bulbar (véase fig. 9-7A). Los efectos analgésicos de la estimulación de la sustancia gris periacueductal están mediados a través de estos sitios en el tronco del encéfalo. Estos centros emplean muchos neurotransmisores diferentes (noradrenalina, serotonina, dopamina, histamina, acetilcolina) y pueden ejercer tanto efectos facilitadores como inhibidores sobre la actividad de las neuronas en el asta dorsal. La complejidad de estas interacciones se vuelve incluso mayor porque las proyecciones descendentes pueden ejercer sus efectos sobre distintos sitios en el asta dorsal, como las terminaciones sinápticas de los aferentes nociceptivos, las interneuronas excitadoras e inhibidoras, las ter-

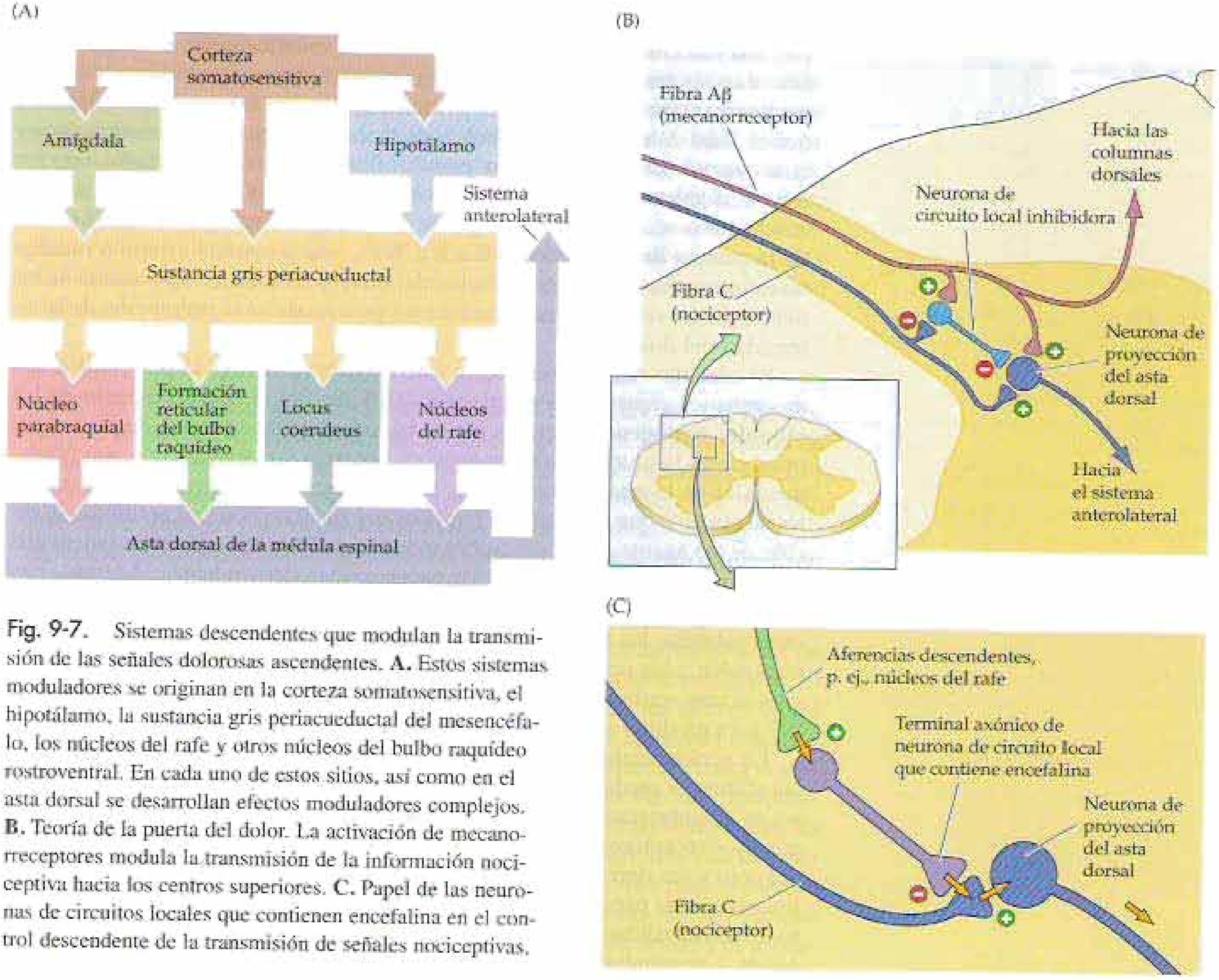

(A)
Corteza somatosensitiva
Amígdala
Hipotálamo
Sistema anterolateral
Sustancia gris periacueductal
Núcleo parabraquial
Formación reticular del bulbo raquídeo
Locus coeruleus
Núcleos del rafe
Asta dorsal de la médula espinal
(B)
Fibra Aβ (mecanorreceptor)
Hacia las columnas dorsales
Neurona de circuito local inhibidora
Fibra C (nociceptor)
Neurona de proyección del asta dorsal
Hacia el sistema anterolateral
(C)
Aferencias descendentes, p. ej., núcleos del rafe
Terminal axónico de neurona de circuito local que contiene encefalina
Neurona de proyección del asta dorsal
Fibra C (nociceptor)

Fig. 9-7. Sistemas descendentes que modulan la transmisión de las señales dolorosas ascendentes. **A.** Estos sistemas moduladores se originan en la corteza somatosensitiva, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, los núcleos del rafe y otros núcleos del bulbo raquídeo rostroventral. En cada uno de estos sitios, así como en el asta dorsal se desarrollan efectos moduladores complejos. **B.** Teoría de la puerta del dolor. La activación de mecanorreceptores modula la transmisión de la información nociceptiva hacia los centros superiores. **C.** Papel de las neuronas de circuitos locales que contienen encefalina en el control descendente de la transmisión de señales nociceptivas.

minaciones sinápticas de las otras vías descendentes y al hacer contacto con las mismas neuronas de proyección. Aunque estas proyecciones descendentes originariamente se consideraban un mecanismo que servía fundamentalmente para inhibir la transmisión de señales nociceptivas, en la actualidad es evidente que estas proyecciones proporcionan un equilibrio de influencias facilitadoras e inhibidoras que finalmente determina la eficacia de la transmisión nociceptiva.

Además de las proyecciones descendentes, las interacciones locales entre los aferentes de los mecanorreceptores y los circuitos neurales en el asta dorsal pueden modular la transmisión de la información nociceptiva hacia los centros superiores (fig. 9-7B). Se considera que estas interacciones explican la capacidad para reducir la sensación de dolor agudo al activar mecanorreceptores de umbral bajo. Si usted se quiebra la tibia o se arranca un dedo del pie, una reacción natural (y eficaz) es frotarse enérgicamente el sitio de la lesión durante uno o dos minutos. Estas observaciones, apoyadas por experimentos en animales, condujeron a Ronald Melzack y Patrick Wall a proponer que el flujo de información a través de la médula espinal está modulado por la activación simultánea de las grandes fibras mielínicas asociadas con los mecanorreceptores de umbral bajo. Aun cuando una investigación ulterior condujo a la modificación de algunas de las hipótesis originales de la **teoría de la puerta del dolor** de Melzack y Wall, esta propuesta estimuló muchas investigaciones sobre la modulación del dolor y destacó la importancia de las interacciones sinápticas en el asta dorsal para modular la percepción de la intensidad del dolor.

El adelanto más interesante en este esfuerzo prolongado por conocer los mecanismos centrales de regulación del dolor fue el descubrimiento de los **opioides endógenos**. Durante siglos ha sido evidente que los derivados del opio, como la morfina, son analgésicos potentes (en realidad aún son fundamentales en la terapia analgésica). En algunos estudios modernos en animales se observó que las distintas regiones del encéfalo son susceptibles a la acción de los agentes opiáceos, sobre todo y significativamente la sustancia gris periacueductal y otras fuentes de proyecciones descendentes. Además, hay neuronas sensibles a los opiáceos en el asta dorsal de la médula espinal. En otras palabras, las áreas que producen analgesia cuando se estimulan también responden a los opiáceos exógenos. Entonces, parece probable que los opiáceos actúen en la mayoría o en todos los sitios que se muestran en la figura 9-7 para producir sus efectos espectaculares de alivio del dolor.

La acción analgésica de los opiáceos implicó la existencia de receptores encefálicos y medulares para estos fármacos mucho antes de que los receptores se descubrieran durante las décadas de 1960 y 1970. Como es improbable que esos receptores existan con el propósito de responder a la administración del opio y sus derivados, aumentó la convicción de que debía haber compuestos *endógenos* para los que se habían desarrollado estos receptores (véase cap. 6). En la actualidad se aislaron varias categorías de opioides endógenos del encéfalo y se estudiaron intensamente. Estos agentes se encuentran en las mismas regiones que participan en la modulación de los aferentes nociceptivos, aunque cada una de las familias de los péptidos opioides endógenos tiene una distribución algo diferente. Los tres grupos principales (**encefalinas**, **endorfinas** y **dinorfinas**; véase cuadro 6-2) están presentes en la sustancia gris periacueductal. Las encefalinas y las dinorfinas también se hallaron en el bulbo raquídeo ventral y en regiones de la médula espinal involucradas en la modulación del dolor.

Uno de los ejemplos más convincentes del mecanismo por el cual los opioides endógenos modulan la transmisión de la información nociceptiva se desarrolla en la primera sinapsis en la vía para el dolor entre las aferentes nociceptivas y las neuronas de proyección en el asta dorsal de la médula espinal (véase fig. 9-7B). Una clase de neuronas de circuito local que contienen encefalina en el asta dorsal hace sinapsis con las terminaciones axónicas de los aferentes nociceptivos, los que hacen sinapsis a su vez con las neuronas de proyección del asta dorsal. La liberación de encefalina en las terminaciones nociceptivas inhibe su liberación de neurotransmisor en la neurona de proyección, lo que reduce el nivel de actividad que pasa a los centros superiores. Las propias neuronas de circuito local que contienen encefalina son los puntos diana de proyecciones descendentes, lo que proporciona así un mecanismo poderoso por el cual los centros superiores pueden disminuir la actividad transmitida por los aferentes nociceptivos.

Una característica en particular impresionante de esta historia es el enlace de la fisiología, la farmacología y la investigación clínica para brindar un conocimiento mucho más rico de la modulación intrínseca del dolor. Esta información finalmente comenzó a explicar la variabilidad subjetiva de los estímulos dolorosos y la dependencia notable de la percepción del dolor sobre el contexto de la experiencia. En la actualidad en muchos laboratorios se explora en especial cómo se modula el dolor, debido a los beneficios clínicos (y económicos) enormes que surgirían del conocimiento aun más profundo del sistema del dolor y sus características moleculares.

Resumen

El dolor desde una perspectiva tanto estructural como funcional es una modalidad sensitiva extraordinariamente compleja. Debido a la importancia de advertir a un animal acerca de las circunstancias peligrosas, los mecanismos y las vías que regulan la nocicepción son amplios y redundantes. Un conjunto distinto de aferentes para el dolor con receptores de membrana conocidos como nociceptores transduce la estimulación nociva y transmite esta información hasta neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. La vía central principal responsable de transmitir los aspectos discriminativos del dolor (localización, intensidad y cualidad) difiere de la vía mecanosensitiva fundamentalmente en que los axones centrales de las células del ganglio de la raíz dorsal hacen sinapsis sobre neuronas de segundo orden en el asta dorsal; los axones de las neuronas de segundo orden cruzan luego la línea media en la médula espinal y ascienden hasta los núcleos talámicos que transmiten información hasta la corteza somatosensitiva de la circunvolución poscentral. Otras vías que comprenden algunos centros en el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza median las respuestas afectiva y motivacional a los estímulos dolorosos. Las vías descendentes interactúan con circuitos locales en la médula espinal para regular la transmisión de señales nociceptivas hasta centros superiores. En los últimos 25 años se logró un progreso enorme en el conocimiento del dolor, y es probable que dada la importancia del problema, este conocimiento aumente. Ningún paciente está más angustiado ni es más difícil de tratar que aquel con dolor crónico. En verdad, algunos aspectos del dolor parecen mucho más destructivos para quien lo padece que los requeridos para algunas respuestas fisiológicas. Tal vez, esos efectos excesivos sean un subproducto necesario pero lamentable de los beneficios protectores de esta modalidad sensitiva esencial.

Lecturas adicionales

Revisiones

Caterina, M. J. y D. Julius (1999) Sense and specificity: A molecular identity for nociceptors. Curr. Opin. Neurobiol. 9: 525-530.

Di Marzo, V., P. M. Blumberg y A. Szallasi (2002) Endovanilloid signaling in pain. Curr. Opin. Neurobiol. 12: 372-379.

Dubner, R. y M. S. Gold (1999) The neurobiology of pain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7627-7630.

Fields, H. L. y A. I. Basbaum (1978) Brain-stem control of spinal pain transmission neurons. Annu. Rev. Physiol. 40: 217-248.

Hunt, S. P. y P. W. Mantyh (2001) The molecular dynamics of pain control. Nat. Rev. Neurosci. 2: 83-91.

Ji, R. R, T. Kohno, K. A. Moore y C. J. Woolf (2003) Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? TINS 26: 696-705.

Julius, D. y A. I. Basbaum (2001) Molecular mechanisms of nociception. Nature 413: 203-209.

Millan, M. J. (2002) Descending control of pain. Prog. Neurobiol. 66: 355-474.

Patapoutian, A., A. M. Peier, G. M. Story y V. Viswanath (2003) ThermoTRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation. Nat. Rev. Neurosci. 4: 529-539.

Rainville, P. (2002) Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. Curr. Opin. Neurobiol. 12: 195-204.

Scholz, J. y C. J. Woolf (2002) Can we conquer pain Nat. Rev. Neurosci. 5 (Suppl): 1062-1067.

Treede, R. D., D. R. Kenshalo, R. H. Gracely y A. K. Jones (1999) The cortical representation of pain. Pain 79: 105-111.

Artículos originales importantes

Basbaum, A. I. y H. L. Fields (1979) The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: Further studies on the anatomy of pain modulation. J. Comp. Neurol. 187: 513-522.

Beecher, H. K. (1946) Pain in men wounded in battle. Ann. Surg. 123: 96.

Blackwell, B., S. S. Bloomfield y C. R. Buncher (1972) Demonstration to medical students of placebo response and non-drug factors. Lancet 1: 1279-1282.

Caterina, M. J. y otros 8 (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288: 306-313.

Craig, A. D., M. C. Bushnell, E-T. Zhang y A. Blomqvist (1994) A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. Nature 372: 770-773.

Craig, A. D., E. M. Reiman, A. Evans y M. C. Bushnell (1996) Functional imaging of an illusion of pain. Nature 384: 258-260.

Levine, J. D., H. L. Fields y A. I. Basbaum (1993) Peptides and the primary afferent nociceptor. J. Neurosci. 13: 2273-2286.

Mogil, J. S. y J. E. Grisel (1998) Transgenic studies of pain. Pain 77: 107-128.

Libros

Fields, H. L. (1987) *Pain*. New York: McGraw-Hill.

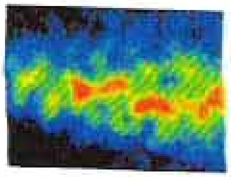
Fields, H. L. (ed) (1990) *Pain Syndromes in Neurology*. London: Butterworths.

Kolb, L. C. (1954) *The Painful Phantom*. Springfield, IL: Charles C Thomas.

Skrabanek, P. y J. McCormick (1990) *Follies and Fallacies in Medicine*. New York: Prometheus Books.

Wall, P. D. y R. Melzack (1989) *Textbook of Pain*. New York: Churchill Livingstone.

Capítulo 10



Visión: el ojo

spectos generales

El sistema visual humano es extraordinario por la cantidad y la calidad de
ormación que aporta acerca del mundo. Una mirada rápida es suficiente pa-
describir la localización, el tamaño, la forma y la textura de los objetos y, si
án en movimiento, su dirección y su velocidad. Igualmente notable es la po-
ilidad de discernir la información visual entre una amplia gama de intensi-
des de los estímulos, desde la luz débil de las estrellas por la noche hasta la
solar brillante. En los dos capítulos siguientes se describen los mecanismos
leculares, celulares y de orden superior que nos permiten ver. Las etapas ini-
les del proceso de la visión comprenden la transmisión y la refracción de la
por la óptica del ojo, la transducción de la energía luminosa en señales eléc-
as por los fotorreceptores y la codificación de estas señales por medio de las
racciones sinápticas en el interior de los circuitos neurales de la retina.

atomía del ojo

El ojo es una esfera llena de líquido encerrada por tres capas de tejido (fig.
1). Sólo la capa más interna, la **retina**, contiene neuronas que son sensibles
luz y capaces de transmitir señales visuales hasta los puntos diana centra-
La capa de tejido inmediatamente adyacente presenta tres estructuras dis-
s pero continuas denominadas en conjunto **tracto uveal**. El componente
grande del tracto uveal es la coroides, compuesta por un lecho capilar ri-
mportante para la nutrición de los fotorreceptores de la retina) y por la al-
oncentración de un pigmento que absorbe la luz, la melanina. El **cuerpo**
r se extiende desde la coroides hasta cerca de la parte frontal del ojo y es
nillo de tejido que rodea el cristalino y presenta un componente muscular
es importante para ajustar el poder de refracción del cristalino, y un com-
nte vascular (los denominados procesos ciliares) que hace que el líquido
la parte anterior del ojo. El componente más anterior del tracto uveal es
s, la porción coloreada del ojo que puede observarse a través de la cór-
Contiene dos conjuntos de músculos con acciones opuestas, que permi-
justar el tamaño de la **pupila** (el orificio en su centro) bajo el control neu-
a **esclerótica** forma la capa tisular más externa del ojo y está compuesta
n tejido fibroso blanco resistente. Sin embargo, en la parte anterior del
sta capa externa opaca se transforma en la **córnea**, un tejido transparen-
ecializado que permite que los rayos de luz entren en el ojo.

ás allá de la córnea, los rayos de luz atraviesan dos ambientes líquidos
ntos antes de golpear en la retina. En la **cámara anterior**, inmediatamen-
r detrás de la córnea y por delante del cristalino, se ubica el **humor**
so, un líquido acuoso y claro que aporta nutrientes a ambas estructuras.
mor acuoso es producido por los procesos ciliares en la **cámara poste-**

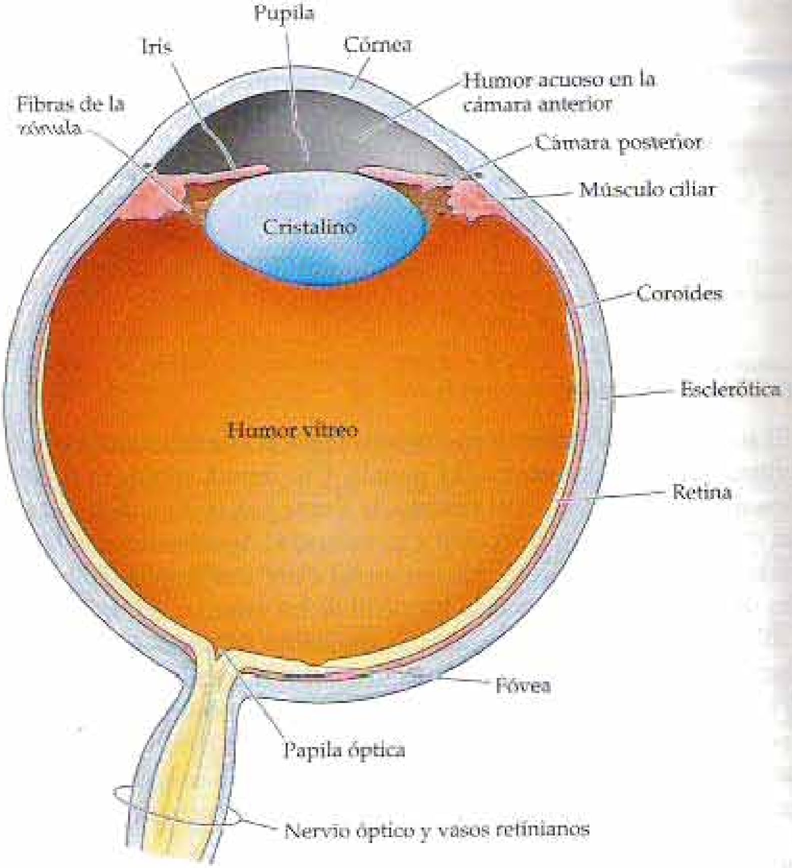

Pupila
Iris
Córnea
Fibras de la zónula
Humor acuoso en la cámara anterior
Cámara posterior
Músculo ciliar
Cristalino
Coroides
Esclerótica
Humor vítreo
Retina
Fóvea
Papila óptica
Nervio óptico y vasos retinianos

Fig. 10-1. Anatomía del ojo humano.

rior (la región entre el cristalino y el iris) y fluye en la cámara anterior a través de la pupila. La cantidad de líquido producido por los procesos ciliares es considerable: se estima que todo el volumen de líquido de la cámara anterior se reemplaza 12 veces al día. Por lo tanto, la velocidad de producción del humor acuoso debe equilibrarse con una velocidad de drenaje comparable desde la cámara anterior para asegurar una presión intraocular constante. Una red especializada de células que se ubica en la unión del iris y la córnea (región denominada **limbo**) es responsable del drenaje acuoso. La falta de un drenaje suficiente conduce a un trastorno conocido como **glaucoma**, en el que los niveles elevados de presión intraocular pueden reducir la irrigación del ojo y finalmente dañar las neuronas retinianas.

El espacio entre el dorso del cristalino y la superficie de la retina está lleno de una sustancia gelatinosa y espesa denominada **humor vítreo**, que representa alrededor del 80% del volumen del ojo. Además de mantener la forma del ojo, el **humor vítreo** contiene células fagocíticas que eliminan sangre y otros detritos que de otra forma podrían interferir con la transmisión de la luz. Sin embargo, la capacidad de limpieza del humor vítreo es limitada, como lo atestigua una gran cantidad de individuos de edad media y ancianos con "flotadores" vítreos. Éstos son grupos de desecho demasiado grandes para ser fagocitados que permanecen y arrojan sombras molestas sobre la retina; en los casos típicos, surge cuando la membrana vítrea que envejece se separa del globo ocular muy alargado en los individuos miopes (recuadro A).

Formación de las imágenes en la retina

La visión normal requiere que los medios ópticos del ojo sean transparentes y tanto la **córnea** como el **cristalino** son ejemplos notables de especializaciones tisulares que logran un nivel de transparencia que compite con el que se encuentra en materiales inorgánicos como el cristal. No sorprende que ciertas alteraciones en la composición de la córnea o el cristalino puedan reducir significativamente su transparencia y tener consecuencias graves para la percepción visual. En efecto, las **cataratas** (opacidad del cristalino) explican más o menos el 50% de los casos de ceguera en el mundo, y casi todas las personas mayores de 70 años experimentan cierta pérdida de transparencia en el cristalino que termina por degradar la calidad de la experiencia visual. Felizmente, hay tratamientos quirúrgicos satisfactorios para las cataratas que pueden restablecer la visión en la mayoría de los casos. Además, el reconocimiento de que un factor importante en la producción de cataratas es la exposición a la radiación solar ultravioleta (UV) aumentó la conciencia del público acerca de la necesidad de proteger el cristalino (y la retina) reduciendo la exposición a la luz UV mediante uso de lentes para sol.

Más allá de transmitir de forma eficiente la energía luminosa, la función primaria de los componentes ópticos del ojo es lograr una imagen enfocada sobre la superficie de la retina. La córnea y el cristalino son los principales responsables de la refracción (inclinación) de la luz necesaria para la formación de imágenes enfocadas sobre los fotorreceptores de la retina (fig. 10-2). La córnea es responsable de la mayor parte de la refracción necesaria, como puede apreciarse si se consideran las imágenes turbias y fuera de foco que se experimentan al nadar debajo del agua. El agua, por oposición al aire, tiene un índice de refracción próximo al de la córnea; en consecuencia, la inmersión en agua prácticamente elimina la refracción que se desarrolla en condiciones normales en la interfase aire/córnea; por lo tanto, la imagen ya no está enfocada en la retina. El cristalino tiene un poder de refracción considerablemente menor que la córnea; sin embargo, la refracción aportada por el cristalino es ajustable y permite que los objetos ubicados a diferentes distancias del observador se coloquen en un foco definido.

Los cambios dinámicos en el poder de refracción del cristalino se denominan **acomodación**. Cuando observamos objetos distantes, el cristalino se tor-

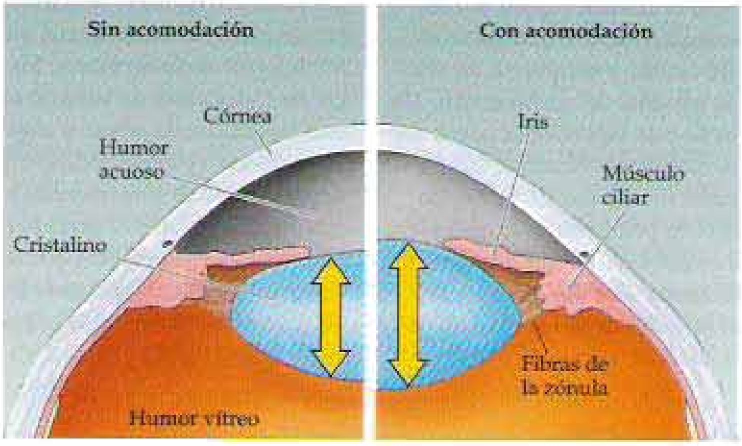


Fig. 10-2. Diagrama que muestra la porción anterior del ojo humano en el estado sin acomodación (izquierda) y con acomodación (derecha). La acomodación para enfocar objetos cercanos comprende la contracción del músculo ciliar, el que reduce la tensión en las fibras de la zónula y permite que la elasticidad del cristalino aumente su curvatura.

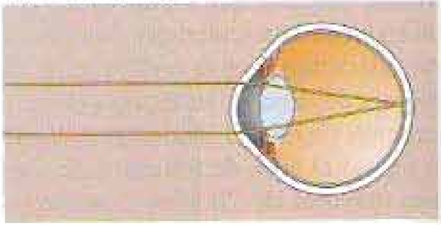
Recuadro A

La miopía y otros defectos de refracción

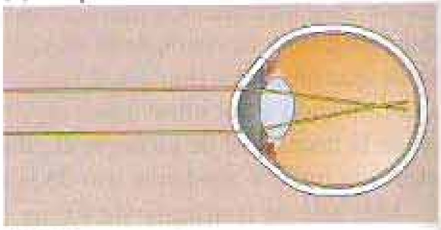
Las discrepancias ópticas entre los distintos componentes del ojo hacen que la mayoría de la población humana tenga alguna forma de defecto de refracción, denominado *ametropía*. A las personas que no pueden enfocar con claridad un objeto distante se las llama miopes (figs. A y B). La *miopía* puede producirse porque la superficie corneana es demasiado curva o porque el globo ocular es demasiado alargado. En cualquiera de los casos, con el cristalino tan plano como puede ser, la imagen de los objetos distantes se enfocan por delante de la retina y no sobre ella. A los sujetos que no pueden enfocar sobre objetos cercanos se los denomina hipermétropes. La *hipermetropía* puede presentarse porque el globo ocular es demasiado corto o el sistema de refracción es demasiado débil (fig. C). Aun con el cristalino en su estado más redondeado, la imagen está fuera de foco sobre la superficie retiniana (se enfoca en algún punto por detrás de la retina). Tanto la miopía como la hipermetropía se pueden corregir mediante lentes apropiadas –cóncavas (negativas) y convexas (positivas), respectivamente– o mediante la técnica cada vez más popular de la cirugía corneana.

La miopía es con mucho la ametropía más frecuente; se estima que el 50% de la población de los Estados Unidos está afectada. Dada la gran cantidad de personas que necesitan anteojos, lentes de contacto o cirugía para corregir este defecto de refracción, uno se pregunta naturalmente cómo se arreglaban los individuos miopes antes de que se inventaran los anteojos hace sólo algunos siglos. A partir de lo que se sabe en el presente acerca de la miopía, la visión de la mayoría de los individuos puede haber sido considerablemente mejor en tiempos antiguos. La base para esta afirmación es el hallazgo sorprendente de que el crecimiento del globo ocular está muy influido por la luz enfocada que cae sobre la retina. Este fenómeno fue descrito por primera vez en 1977 por Torsten Wiesel y Elio Raviola en la Harvard Medical School, que estudiaron monos criados con sus párpados suturados (el mismo enfoque utilizado para demostrar los efectos de la privación visual sobre las conexiones corticales en el sistema visual; véase cap. 23), procedimiento que priva al ojo de las imágenes retinianas enfocadas. Estos autores observaron que los animales que crecían hasta la madurez bajo estas condiciones mostraban una elongación del globo ocular. El efecto de la privación de la luz enfocada parece ser local, ya que el crecimiento anormal del ojo se produce en animales de experimentación, aun cuando se corta el nervio óptico. En efecto, si sólo se priva de luz enfocada a una porción de la superficie retiniana, sólo crece en forma anormal esa región del globo ocular.

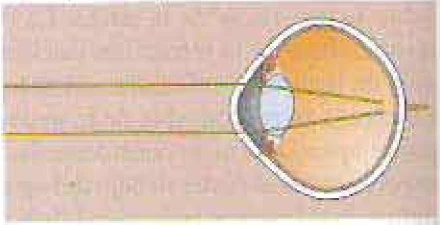
(A) Emetropía (normal)



(B) Miopía

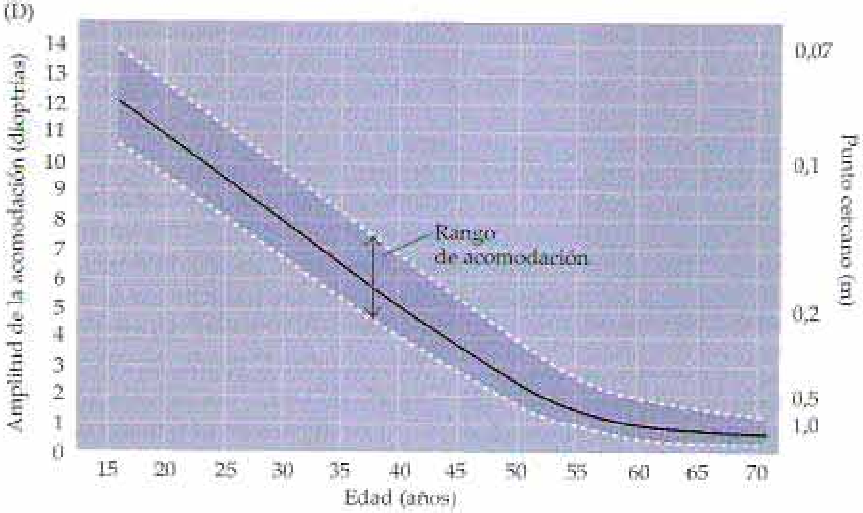


(C) Hipermetropía



Defectos de refracción. **A.** En el ojo normal, con los músculos ciliares relajados, una imagen de un objeto distante se enfoca sobre la retina. **B.** En la miopía, los rayos luminosos se enfocan por delante de la retina. **C.** En la hipermetropía las imágenes se enfocan en un punto más allá de la retina.

Aunque el mecanismo de control del globo ocular mediado por la luz no se conoce plenamente, muchos expertos creen que la prevalencia de miopía se debe a cierto aspecto de la civilización moderna –tal vez aprender a leer y escribir a una edad temprana– que interfiere con el control normal por retroalimentación de la visión sobre el desarrollo ocular, y conduce a un alargamiento anormal del globo ocular. Un corolario de esta hipótesis es que si los niños (o, más probablemente, sus padres) quisieran mejorar su visión, podrían lograrlo practicando la visión lejana para equilibrar la "sobrecarga" de trabajo cercano. Por supuesto, en la práctica, la mayoría de los individuos quizás elegirían utilizar anteojos o lentes de contacto, o someterse a una cirugía corneana en lugar de participar en la onerosa práctica cotidiana que presumiblemente sería necesaria. Sin embargo, no todos están de acuerdo en que este remedio sería eficaz y algunos investigadores (y laboratorios) exploran la posibilidad de una intervención farmacológica durante el período de la infancia en que se presume que se genera el desarrollo ocular anormal. En cualquier caso, es notable que la privación



D. Cambios en la capacidad del cristalino para redondearse (acomodarse) con la edad. El gráfico también muestra cómo cambia el punto cercano (el punto más próximo al ojo que se puede enfocar con claridad). La acomodación, una medida óptima del poder de refracción del cristalino, se produce en dioptrías. (Tomado de Westheimer, 1974.)

de luz enfocada sobre la retina produzca un crecimiento compensador del ojo y que este circuito de retroalimentación se altere con tanta facilidad.

Aun los individuos con una visión normal (emetrópica) cuando son adultos jóvenes finalmente experimentan dificultad para enfocar sobre objetos cercanos. Una de las muchas consecuencias del envejecimiento es que el cristalino pierde su elasticidad; como resultado, se reduce en forma gradual la curvatura máxima del cristalino que se puede lograr cuando se contrae el músculo ciliar. El punto cercano (el más próximo que se puede enfocar con claridad) retrocede y los objetos (como este libro) deben alejarse cada vez más del ojo para poder enfocarlos sobre la retina. En algún momento, por lo general a comienzos de la edad media, la capacidad de acomodación del ojo se encuentra tan reducida que las tareas visuales cercanas como la lectura se vuelven difíciles o imposibles (fig. D). Este trastorno se denomina presbicia y puede corregirse mediante lentes convexas para tareas de visión cercana o mediante lentes bifocales si también se presenta miopía (que requiere una corrección negativa). La corrección bifocal presenta un problema particular para los que prefieren los lentes de contacto. Dado que los lentes de contacto flotan sobre la superficie de la córnea, no funciona contar con la corrección para distancia arriba y la corrección cercana abajo (como sucede con los anteojos bifocales convencionales) (aunque en época reciente se utilizaron lentes de contacto "omnifocales" con cierto éxito). ¡Una solución sorprendentemente eficaz de este problema para algunos individuos que utilizan lentes de contacto fue colocar un lente para corrección cercana en un ojo y otro para corrección lejana en el otro! El éxito de este enfoque es otro testimonio de la notable capacidad del sistema visual para adaptarse a una amplia variedad de demandas poco comunes.

Bibliografía

Bock, G. y K. Widdows (1990) *Myopia and the Control of Eye Growth*. Ciba Foundation Symposium 155. Chichester: Wiley.

Coster, D. J. (1994) *Physics for Ophthalmologists*. Edinburgh: Churchill Livingston.

Kaufman, P. L. y A. Alm (eds.) (2002) *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*, 10a Ed. St. Louis, MO: Mosby Year Book.

Sherman, S. M., T. T. Norton y V. A. Casagrande (1977) Myopia in the lid-sutured tree shrew. Brain Res. 124: 154-157.

Wallman, J., J. Turkel y J. Tractman (1978) Extreme myopia produced by modest changes in early visual experience. Science 201: 1249-1251.

Wiesel, T. N. y E. Raviola (1977) Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. Nature 266: 66-68.

na relativamente delgado y plano, y tiene el poder de refracción más bajo. Para la visión cercana, el cristalino se torna más grueso y redondeado, y tiene el poder de refracción mayor (véase fig. 10-2). Estos cambios son resultado de la actividad del **músculo ciliar** que rodea al cristalino. Este último es mantenido en el lugar por bandas de tejido conectivo de disposición radial (llamadas fibras de la zónula) que están fijadas al músculo ciliar. La forma del cristalino está determinada por dos fuerzas opuestas: la elasticidad del cristalino, que tiende a mantenerlo redondeado (al extraerlo del ojo, el cristalino se vuelve esférico) y la tensión ejercida por las fibras de la zónula, que tiende a aplanarlo. Cuando se visualizan objetos distantes, la fuerza de las fibras de la zónula es mayor que la elasticidad del cristalino, y éste adopta la forma más aplanada apropiada para visualizar a distancia. Para enfocar objetos más cercanos es necesario relajar la tensión en las fibras de la zónula, lo que permite que la elasticidad intrínseca del cristalino aumente su curvatura. Esta relajación se logra por la contracción similar a un esfínter del músculo ciliar. Dado que este músculo forma un anillo alrededor del cristalino, cuando se contrae, los puntos de inserción de las fibras de la zónula se mueven hacia el eje central del ojo, y reducen así la tensión sobre el cristalino. Lamentablemente, los cambios en la forma del cristalino no siempre pueden producir una imagen enfocada sobre la retina, en cuyo caso se puede lograr una imagen nítida sólo con ayuda de lentes correctivos adicionales (véase recuadro A).

Los ajustes en el tamaño de la pupila también contribuyen a la claridad de las imágenes formadas sobre la retina. Al igual que las imágenes formadas por otros instrumentos ópticos, las generadas por el ojo están afectadas por aberraciones esféricas y cromáticas, que tienden a enturbiar la imagen retiniana. Como estas aberraciones son máximas para los rayos de luz que pasan más alejados del centro del cristalino, el estrechamiento de la pupila reduce tanto la aberración esférica como la cromática, al igual que el cierre del diafragma del iris en el lente de una cámara mejora la nitidez de una imagen fotográfica. La reducción del tamaño de la pupila también aumenta la profundidad del campo; o sea, la distancia dentro de la cual se observan los objetos sin que estén borrosos. Sin embargo, una pupila pequeña también limita la cantidad de luz que alcanza la retina y, bajo condiciones de iluminación tenue, la agudeza visual se vuelve limitada por la cantidad de fotones disponibles más que por las aberraciones ópticas. Por lo tanto, una pupila ajustable proporciona un medio eficaz para reducir las aberraciones ópticas, mientras aumenta al máximo la profundidad del campo en la medida en que lo permiten los diferentes niveles de iluminación. El tamaño de la pupila está controlado por inervación de las divisiones simpática y parasimpática del sistema motor visceral, que a su vez están modulados por varios centros del tronco del encéfalo (véanse caps. 19 y 20).

La retina

A pesar de su localización periférica, la **retina** o porción nerviosa del ojo, es en realidad parte del sistema nervioso central. Durante el desarrollo la retina se conforma como una evaginación del diencéfalo, denominada vesícula óptica, que sufre luego una invaginación para formar la copa óptica (fig. 10-3; véase también cap. 21). La pared interna de la copa óptica da origen a la retina, mientras que la externa genera el **epitelio pigmentario retiniano**. Este epitelio es una estructura delgada que contiene melanina y que reduce la dispersión retrógrada de la luz que entra al ojo; también desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de los fotorreceptores, el renovar los fotopigmentos y fagocitar los discos de los fotorreceptores, cuyo recambio a alta velocidad es esencial para la visión.

Acorde con su estatus de estructura completa del sistema nervioso central, la retina comprende un circuito neural complejo que convierte la actividad eléctrica gravada de los fotorreceptores en potenciales de acción que se dirigen hacia el encéfalo a través de los axones del nervio óptico. Si bien posee

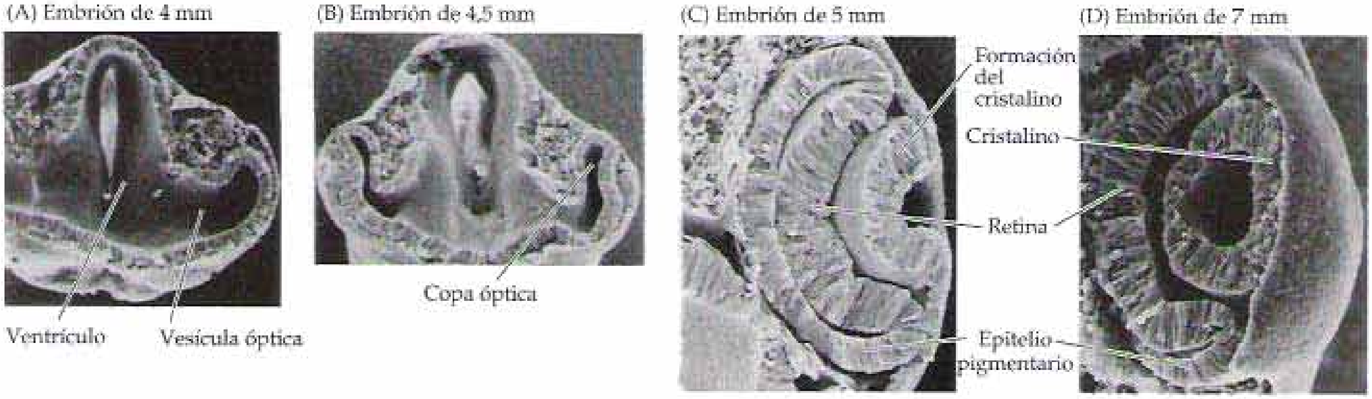

(A) Embrión de 4 mm (B) Embrión de 4,5 mm (C) Embrión de 5 mm (D) Embrión de 7 mm

Fig. 10-3. Desarrollo del ojo humano. **A.** La retina se desarrolla como una evaginación del tubo neural, denominada vesícula óptica. **B.** La vesícula óptica se invagina para formar la copa óptica. **C. D.** La pared interna de la copa óptica se convierte en la retina neural, mientras que la pared externa se convierte en el epitelio pigmentario. (A-C, tomado de Hilfer y Yang, 1980; D, cortesía de K. Tosney).

la misma clase de elementos funcionales y neurotransmisores que se encuentran en otras partes del sistema nervioso central, la retina comprende menos tipos de neuronas, y están organizadas de tal modo que ha sido relativamente más fácil descubrir sus circuitos que en otras áreas del encéfalo. En la retina hay cinco tipos de neuronas: los **fotorreceptores** y las **células bipolares**, las **células ganglionares**, las **células horizontales** y las **células amacrinas**. Los cuerpos y las prolongaciones celulares de estas neuronas están dispuestos en capas alternantes; los cuerpos celulares se localizan en las capas nuclear interna, nuclear externa y ganglionar, y las prolongaciones y los contactos sinápticos se localizan en las capas plexiformes interna y externa (fig. 10-4). Una cadena directa de tres neuronas (las células de los fotorreceptores, las células bipolares, las células ganglionares) es la vía más directa para el flujo de información desde los fotorreceptores hasta el nervio óptico.

Hay dos tipos de fotorreceptores en la retina: **bastones** y **conos**. Ambos tienen un segmento externo compuesto por discos membranosos que contienen un fotopigmento sensible a la luz y que se ubica de manera adyacente al epitelio pigmentario, y un segmento interno que contiene el núcleo celular y da origen a terminaciones sinápticas que hacen contacto con células bipolares u horizontales (véase también fig. 10-8). La absorción de la luz en el fotopigmento en el segmento externo de los fotorreceptores inicia una serie de acontecimientos que cambian el potencial de membrana del receptor, y por lo tanto, la cantidad de neurotransmisor liberado por el fotorreceptor que hace sinapsis en las células con las que tiene contacto. Las sinapsis entre las terminaciones de los fotorreceptores y las células bipolares (así como las células horizontales) se desarrollan en la capa plexiforme externa; más específicamente, los cuerpos celulares de los fotorreceptores forman la capa nuclear externa, mientras que los cuerpos celulares de las células bipolares se ubican en la capa nuclear interna. Las prolongaciones axónicas cortas de las células bipolares hacen contactos sinápticos a su vez sobre las prolongaciones dendríticas de las células ganglionares en la capa plexiforme interna. Los axones mucho más grandes de las células ganglionares forman el **nervio óptico** y transmiten información acerca de la estimulación retiniana al resto del sistema nervioso central.

Los otros dos tipos de neuronas de la retina, las **células horizontales** y las **células amacrinas**, tienen sus cuerpos celulares en la capa nuclear interna y poseen prolongaciones limitadas a las capas plexiformes externa e interna,

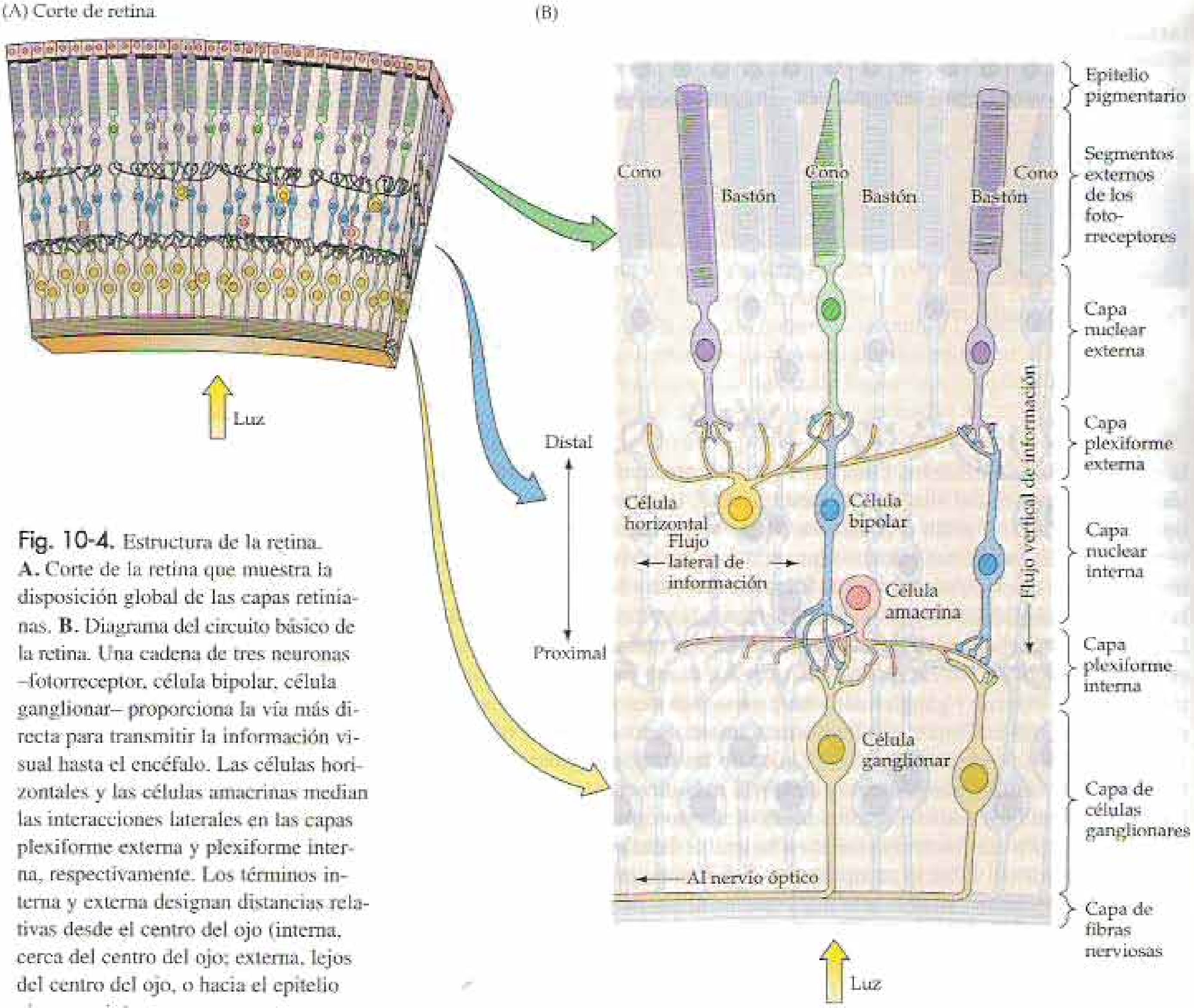

(A) Corte de retina
Luz
(B)
Epitelio pigmentario
Segmentos externos de los foto- rreceptores
Capa nuclear externa
Capa plexiforme externa
Capa nuclear interna
Capa plexiforme interna
Capa de células ganglionares
Capa de fibras nerviosas
Cono
Bastón
Cono
Bastón
Cono
Bastón
Distal
Proximal
Célula horizontal
Célula bipolar
Flujo lateral de información
Célula amacrina
Flujo vertical de información
Célula ganglionar
Al nervio óptico
Luz

Fig. 10-4. Estructura de la retina. **A.** Corte de la retina que muestra la disposición global de las capas retinianas. **B.** Diagrama del circuito básico de la retina. Una cadena de tres neuronas –fotorreceptor, célula bipolar, célula ganglionar– proporciona la vía más directa para transmitir la información visual hasta el encéfalo. Las células horizontales y las células amacrinas median las interacciones laterales en las capas plexiforme externa y plexiforme interna, respectivamente. Los términos interna y externa designan distancias relativas desde el centro del ojo (interna, cerca del centro del ojo; externa, lejos del centro del ojo, o hacia el epitelio pigmentario).

respectivamente (véase fig. 10-4). Las prolongaciones de las células horizontales permiten interacciones laterales entre los fotorreceptores y las células bipolares, que mantienen la sensibilidad del sistema visual al contraste de luminancia en un amplio intervalo de intensidades de luz. Las prolongaciones de las células amacrinas son postsinápticas a las terminaciones de las células bipolares y presinápticas a las dendritas de las células ganglionares. Se considera que diferentes subclases de células amacrinas tienen contribuciones distintas a la función visual. Por ejemplo, una clase desempeña un papel importante en la transformación de las respuestas sostenidas de las células bipolares a los cambios escalonados en la intensidad de la luz en las respuestas transitorias de inicio o terminación que muestran algunos tipos de células ganglionares. Otro tipo cumple un paso obligatorio en la vía que transmite información de los fotorreceptores bastones hasta las células ganglionares retinianas. La variedad de subtipos de células amacrinas ilustra la regla más general de que si bien solo hay cinco tipos de células retinianas básicas, puede haber una diversidad considerable dentro de un tipo celular dado. Esta diversidad también es un sello de las células ganglionares retinianas y la base para las vías que transmiten diferentes tipos de información a los puntos diana centrales en paralelo (véase cap. 11).

A primera vista la organización de las capas celulares en la retina parece un contrasentido, dado que los rayos de luz deben atravesar los distintos elementos no sensibles a la luz de la retina y la vasculatura retiniana (que se ramifica extensamente sobre la superficie interna de la retina; véase fig. 11-1) antes de alcanzar los segmentos externos de los fotorreceptores, donde se absorben los fotones (fig. 10-4). La razón para esta característica curiosa de la organización retiniana reside en la relación espacial que hay entre los segmentos externos de los fotorreceptores, el epitelio pigmentario y la coroides subyacente. Recuerde que los segmentos externos contienen discos membranosos que albergan el fotopigmento sensible a la luz y otras proteínas involucradas en el proceso de transducción. Estos discos se forman cerca del segmento interno del fotorreceptor y se mueven hacia el extremo del segmento externo, donde se eliminan. El epitelio pigmentario desempeña un papel esencial para eliminar los discos receptores gastados; no es una tarea fácil, ya que todos los discos en los segmentos externos se reemplazan cada 12 días. Además, el epitelio pigmentario contiene la maquinaria bioquímica necesaria para regenerar las moléculas de fotopigmento una vez expuestas a la luz. Por último, los capilares en la coroides subyacente al epitelio pigmentario son la fuente primaria de nutrición para los fotorreceptores retinianos. Presumiblemente estas consideraciones funcionales explican por qué los bastones y los conos se encuentran en la capa más externa de la retina y no en la más interna. También explican por qué las interrupciones en las relaciones normales entre el epitelio pigmentario y los fotorreceptores retinianos como las que se desarrollan en la retinitis pigmentaria tienen consecuencias graves (recuadro B).

Fototransducción

En la mayoría de los sistemas sensitivos, la activación de un receptor por el estímulo apropiado causa la despolarización de la membrana celular, y estimula un potencial de acción y la liberación del transmisor en las neuronas con las que hace contacto. Sin embargo, en la retina los fotorreceptores no muestran potenciales de acción; más bien, la activación por la luz produce un cambio graduado en el potencial de membrana y una alteración correspondiente en la velocidad de liberación del transmisor en las neuronas postsinápticas. En efecto, gran parte del procesamiento en el interior de la retina está mediado por potenciales graduados, en gran parte porque los potenciales de acción no son necesarios para transmitir información sobre las distancias relativamente cortas involucradas.

Tal vez sea más sorprendente saber que la luz que brilla sobre un fotorreceptor, sea un bastón o un cono, conduce a la membrana a la *hiperpolarización* y no a la despolarización (fig. 10-5). En la oscuridad el receptor se encuentra en estado despolarizado, con un potencial de membrana de aproximadamente -40 mV (que involucran las porciones de la célula que liberan transmisores). Los aumentos progresivos en la intensidad de la iluminación hacen que el potencial a través de la membrana del receptor se torne más negativo, respuesta que se satura cuando el potencial de la membrana alcanza unos -65 mV. Aunque el signo del cambio de potencial puede parecer extraño, el único requisito lógico para el

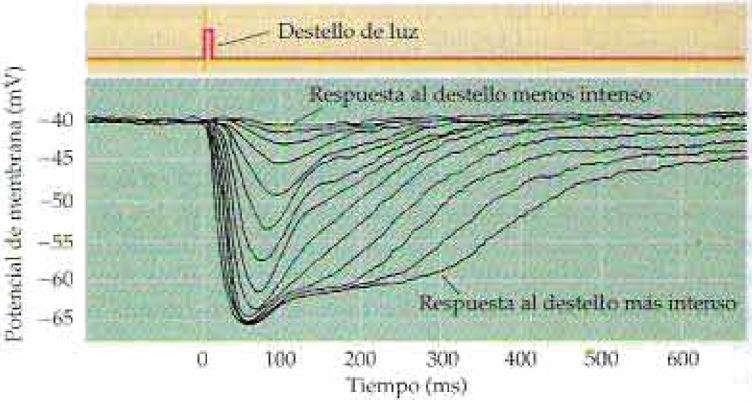


Fig. 10-5. Registro intracelular de un cono único estimulado con cantidades diferentes de luz (el cono se tomó de la retina de la tortuga, lo que explica el curso temporal relativamente largo de la respuesta). Cada trazado representa la respuesta a un destello breve cuya intensidad se varió. Con los niveles más altos de luz, la amplitud de la respuesta se satura (aproximadamente en -65 mV). La respuesta hiperpolarizante es característica de los fotorreceptores de los vertebrados; es interesante destacar que los fotorreceptores de los invertebrados se despolarizan en respuesta a la luz. (Tomado de Schnapf y Baylor, 1987).

procesamiento visual ulterior es una relación consistente entre los cambios de luminancia y la velocidad de liberación del transmisor desde las terminaciones de los fotorreceptores. Como en otras células nerviosas, la liberación del transmisor desde las terminaciones sinápticas del fotorreceptor depende de los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje en la membrana del terminal. Por lo tanto, en la oscuridad, cuando los fotorreceptores están relativamente despolarizados, la cantidad de canales del Ca^{2+} abiertos en la terminación presináptica es alta, y le corresponde una velocidad de liberación del transmisor también grande; en la luz, cuando los receptores están hiperpolarizados, la cantidad de canales del Ca^{2+} abiertos está disminuida, al igual que la velocidad de liberación del transmisor. La razón para esta disposición inusual comparada con otras células receptoras sensitivas se desconoce.

El estado relativamente despolarizado de los fotorreceptores en la oscuridad depende de la presencia de canales iónicos en la membrana del segmento externo, que permiten que los iones Na^+ y Ca^{2+} fluyan hacia la célula, y se reduzca así el grado de negatividad del interior (fig. 10-6). La probabilidad de que estos canales en el segmento exterior se abran o cierren está regulada por los niveles del nucleótido guanosinmonofosfato cíclico (cGMP) (como en muchos otros sistemas de segundos mensajeros; véase cap. 7). En la oscuridad los niveles elevados de GMPc en el segmento externo mantienen abiertos los canales. Sin embargo, en la luz los niveles de cGMP caen y algunos de los canales se cierran, lo que conduce a la hiperpolarización de la membrana del segmento externo y por último a la reducción de la liberación del transmisor en la sinapsis de los fotorreceptores.

La serie de cambios bioquímicos que finalmente conduce a una reducción en los niveles de cGMP comienza cuando un fotón es absorbido por el fotopigmento en los discos de los receptores. Éste contiene un cromóforo absorbente de luz (**retinal**, un aldehído de vitamina A) acoplado a una de varias proteínas posibles llamadas **opsinas** que afinan la absorción de luz de la molécula hacia una región particular del espectro. En efecto, es el componente proteico diferente del fotopigmento en los bastones y los conos que contribuye a la especialización funcional de estos dos tipos de receptores. La mayor parte de lo que se conoce acerca de los acontecimientos moleculares de la fototransducción se obtuvo de experimentos en bastones, en los cuales el fotopigmento es **rodopsina** (fig. 10-7A). Cuando la porción de retinal de la rodopsina absorbe un fotón, su configuración cambia del isómero 11-*cis* a retinal todo-*trans*;

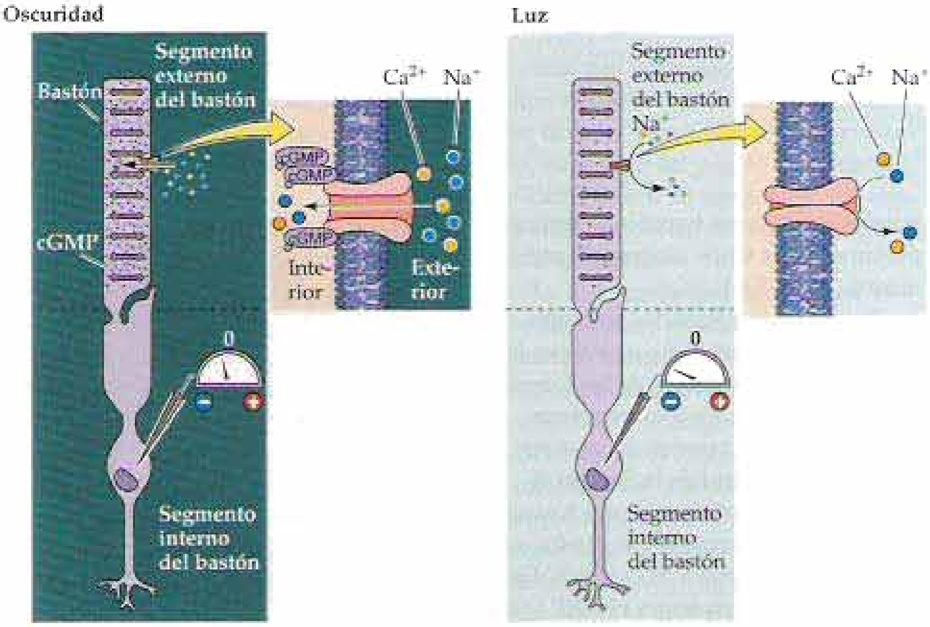
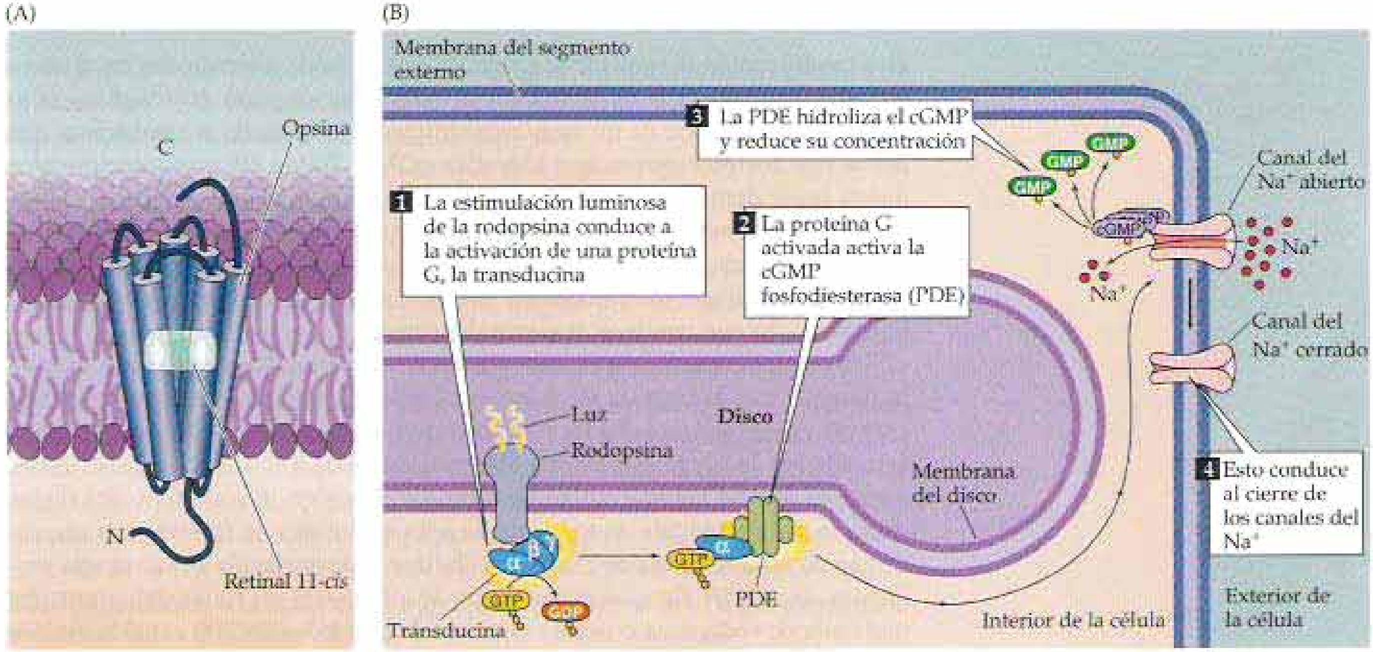

Oscuridad
Bastón
Segmento externo del bastón
Ca2+
Na+
cGMP
cGMP
cGMP
cGMP
Inte- rior
Exte- rior
0
Segmento interno del bastón
Luz
Segmento externo del bastón
Na+
Ca2+
Na+
0
Segmento interno del bastón

Fig. 10-6. Los canales con puerta de GMP cíclico en la membrana del segmento externo son responsables de los cambios inducidos por la luz en la actividad eléctrica de los fotorreceptores (se muestra aquí un bastón, pero el mismo esquema se aplica a los conos). En la oscuridad los niveles de cGMP en el segmento externo son altos; esta molécula se fija a los canales permeables al Na^+ en la membrana, los mantiene abiertos y permite el ingreso de sodio (y de otros cationes), para despolarizar así la célula. La exposición a la luz conduce a una disminución en los niveles de cGMP, al cierre de los canales y la hiperpolarización de los receptores.

Fig. 10-7. Detalles de la fototransducción en los fotorreceptores de los bastones. **A.** Estructura molecular de la rodopsina, el pigmento en los bastones. **B.** Cascada de segundos mensajeros de la fototransducción. La estimulación luminosa de la rodopsina en los discos de los receptores conduce a la activación de una proteína G (transducina), que a su vez activa una fosfodiesterasa (PDE). La fosfodiesterasa hidroliza el GMP cíclico, reduce su concentración en el segmento externo y conduce al cierre de los canales del sodio en la membrana del segmento externo.


(A)
C
Opsina
N
Retinal 11-cis
(B)
Membrana del segmento externo
3 La PDE hidroliza el cGMP y reduce su concentración
GMP
GMP
GMP
cGMP
Canal del Na+ abierto
Na+
Na+
1 La estimulación luminosa de la rodopsina conduce a la activación de una proteína G, la transducina
2 La proteína G activada activa la cGMP fosfodiesterasa (PDE)
Canal del Na+ cerrado
Luz
Rodopsina
Disco
Membrana del disco
4 Esto conduce al cierre de los canales del Na+
α
β
γ
GTP
GDP
GTP
α
Transducina
PDE
Interior de la célula
Exterior de la célula

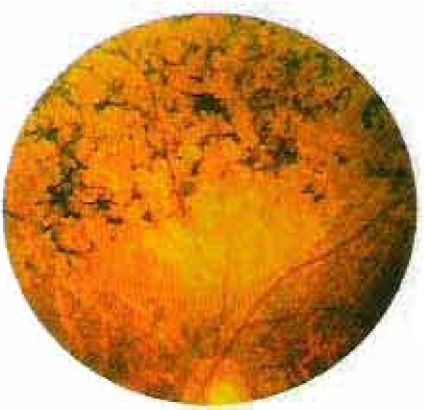
Recuadro B

Retinitis pigmentaria

La **retinitis pigmentaria** (**RP**) se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos oculares hereditarios caracterizados por una pérdida progresiva de la visión debida a una degeneración gradual de los fotorreceptores. Se estima que 100.000 individuos en los Estados Unidos tienen retinitis pigmentaria. A pesar del nombre, la inflamación no es una parte prominente del proceso patológico; en cambio, las células de los fotorreceptores parecen morir por apoptosis (determinada por la presencia de fragmentación del DNA).

La clasificación de este grupo de trastornos bajo una denominación se basa en las características clínicas comunes observadas en estos pacientes. Las características de la RP son ceguera nocturna, una reducción de la visión periférica, estrechamiento de los vasos retinianos y la migración del pigmento desde el epitelio pigmentario retiniano interrumpido hacia la retina, formando grumos de distintos tamaños, a menudo próximos a los vasos sanguíneos retinianos (véase fig.).

En los casos típicos, los pacientes notan primero dificultad para ver por la noche debido a la pérdida de los fotorreceptores bastones; los fotorreceptores conos restantes se convierten entonces en la fuente principal de la función visual. Después de muchos años, los conos también se degeneran, lo que conduce a una pérdida progresiva de la visión. En la mayoría de los pacientes con RP los defectos campimétricos comienzan en la periferia media, entre los 30° y los 50° desde el punto de fijación de la fóvea. Las regiones defectuosas crecen en forma gradual y dejan islotes de visión en la periferia y un campo central contraído, trastorno conocido como visión en túnel. Cuando el campo visual se contrae hasta 20° o menos, o la visión central es de 20/200 o peor, el paciente se categoriza como legalmente ciego.



Aspecto característico de la retina en pacientes con retinitis pigmentaria. Obsérvense los grupos oscuros de pigmento que constituyen el sello de este trastorno.

Los patrones de herencia indican que la RP puede transmitirse en una forma ligada al cromosoma X, autosómica dominante o recesiva. En los Estados Unidos el porcentaje de estos tipos genéticos se estima en el 9%, el

esta modificación desencadena entonces una serie de alteraciones en el componente proteico de la molécula (fig. 10-7B). Por su parte, los cambios conducen a la activación de un mensajero intracelular llamado **transducina**, que activa una fosfodiesterasa que hidroliza cGMP. Todos estos acontecimientos tienen lugar dentro de la membrana del disco. La hidrólisis por la fosfodiesterasa en la membrana del disco reduce la concentración de cGMP en todo el segmento externo, y disminuye así la cantidad de moléculas de cGMP disponibles para unirse a los canales en la superficie de la membrana del segmento externo, lo que conduce al cierre del canal.

Una de las características importantes de esta cascada bioquímica compleja iniciada por la captura de fotones es que proporciona una amplificación enorme de las señales. Se ha estimado que una sola molécula de rodopsina activada por la luz puede activar 800 moléculas de transducina, aproximadamente el 8% de las moléculas de transducina sobre la superficie del disco. Aunque cada molécula de transducina sólo activa una de fosfodiesterasa, cada una de éstas a su vez es capaz de catalizar la degradación de hasta seis moléculas de cGMP. En consecuencia, la absorción de un fotón único por una molécula de rodopsina conduce al cierre de alrededor de 200 canales iónicos

16% y el 41%, respectivamente. Cuando sólo un miembro de un pedigrí tiene RP, el caso se clasifica como "simple", lo que representa alrededor de un tercio de todos los casos.

Entre los tres tipos genéticos de RP, la forma autosómica dominante es la más leve. Estos pacientes a menudo retienen una buena visión central hasta los 60 años o más. Por el contrario, los pacientes con la forma recesiva ligada al cromosoma X de la enfermedad suelen declararse legalmente ciegos alrededor de los 30 a 40 años de edad. Sin embargo, la gravedad y la edad de inicio de estos síntomas varía mucho entre los pacientes con el mismo tipo de RP, e incluso dentro de la misma familia (cuando presumiblemente todos los miembros afectados tienen la misma mutación genética).

Hasta el presente se identificaron mutaciones inductoras de RP de 30 genes. Muchos de éstos codifican proteínas específicas de los fotorreceptores, y varios se asocian con la fototransducción en los bastones. Entre los últimos están los genes para rodopsina, subunidades de la fosfodiesterasa del cGMP y el canal con puerta de cGMP. Se observaron numerosas mutaciones en cada uno de estos genes clonados. Por ejemplo, en el caso del gen de la rodopsina, se identificaron 90 mutaciones diferentes entre los pacientes con RP autosómica dominante.

La heterogeneidad de la RP en todos los niveles, desde las mutaciones genéticas hasta los síntomas clínicos, tiene implicaciones importantes para comprender la patogenia de la enfermedad y para el diseño de los tratamientos. Dada la etiología molecular compleja de la RP, es poco probable que un solo mecanismo celular explique la enfermedad en todos los casos. Más allá de la mutación o de la secuencia causal específica, la pérdida de visión que es más crítica para los pacientes con RP se debe a la degeneración global de los conos. En muchos casos la proteína que afecta la mutación que produce la RP no se expresa ni siquiera en los conos; el ejemplo fundamental es la rodopsina, el pigmento visual específico de los bastones. Por lo tanto, la pérdida de conos puede ser un resultado indirecto de una mutación específica de los bastones. En consecuencia, el conocimiento y el tratamiento de esta enfermedad presentan un desafío en particular difícil.

Bibliografía

Weleber, R. G. y K. Gregory-Evans (2001) Retinitis pigmentosa and allied disorders. En *Retina*, 3ª ed., vol. 1: *Basic Science and Inherited Retinal Diseases*. S. J. Ryan (director en jefe). St. Louis, MO: Mosby Year Book, pp. 362-460.

Rattner, A., A. Sun y J. Nathans (1999) Molecular genetics of human retinal disease. Annu. Rev. Genet. 33: 89-131.

The foundation fighting blindness de Hunt Valley, MD, mantiene un sitio web que proporciona información actualizada sobre muchas formas de degeneración retiniana: www.blindness.org

RetNet proporciona información actualizada que incluye referencias a artículos originales, sobre genes y mutaciones asociadas con enfermedades retinianas: www.sph.uth.tmc.edu/ RetNet.

o cerca del 2% de la cantidad de canales en cada bastón que están abiertos en la oscuridad. Esta cantidad de cierres de canales produce un cambio neto en el potencial de membrana de alrededor de 1 mV.

Es igualmente importante indicar que la magnitud de esta amplificación varía con los niveles prevalentes de iluminación, fenómeno conocido como **adaptación a la luz**. Con bajos niveles de iluminación, los fotorreceptores son los más sensibles a la luz. A medida que los niveles de iluminación aumentan, la sensibilidad disminuye, lo que impide que los receptores se saturen, y aumenta así mucho el intervalo de intensidades de luz sobre el cual operan. La concentración de Ca^{2+} en el segmento externo parece desempeñar un papel clave en la modulación de la sensibilidad de los fotorreceptores inducida por la luz. Los canales con puerta de cGMP en el segmento externo son permeables tanto al Na+ como al Ca^{2+}; por lo tanto, el cierre de estos canales inducido por la luz conduce a una disminución neta en la concentración interna de Ca^{2+}. Esta reducción desencadena algunas modificaciones en la cascada de la fototransducción, todas las cuales tienden a reducir la sensibilidad del receptor a la luz. Por ejemplo, la disminución en el Ca^{2+} aumenta la actividad de la guanilato ciclasa, la enzima sintetizadora de cGMP, lo que conduce a un incremento en los niveles de cGMP. Asimismo, la disminución del Ca^{2+} incrementa la afinidad de estos canales con puerta de cGMP por el cGMP, lo que reduce el impacto de la disminución de los niveles de cGMP inducida por la luz. Los efectos reguladores del Ca^{2+} sobre la cascada de la fototransducción son sólo una parte del mecanismo que adapta la sensibilidad retinal a los niveles de iluminación de fondo; otra contribución importante proviene de las interacciones neurales entre las células horizontales y las terminaciones de los fotorreceptores (véase más adelante).

Una vez iniciada, otros mecanismos limitan la duración de esta cascada amplificadora y restablecen las distintas moléculas a sus estados inactivados. Por ejemplo, la proteína **arrestina** bloquea la capacidad de la rodopsina activada para activar la transducina, y facilita la degradación de la rodopsina activada. Entonces el retinal todo-*trans* se disocia de la opsina, se difunde en el citoplasma del segmento externo, se convierte en retinol todo-*trans* y se transporta fuera del segmento externo y hacia el epitelio pigmentario, donde enzimas apropiadas finalmente lo convierten en retinal 11-*cis*. Una vez que se transporta de nuevo hacia el segmento externo, el retinal 11-*cis* se recombina con opsina en los discos receptores. El reciclaje de rodopsina tiene una importancia fundamental para mantener la sensibilidad a la luz de los fotorreceptores. Aun bajo niveles intensos de iluminación, la velocidad de regeneración es suficiente como para mantener una cantidad importante de moléculas activas de fotopigmento.

Especialización funcional de los sistemas de bastones y conos

Los dos tipos de fotorreceptores, bastones y conos, se distinguen por la forma (de la que deriva su nombre), el tipo de fotopigmento que contienen, su distribución a través de la retina y el patrón de conexiones sinápticas (fig. 10-8). Estas propiedades reflejan la especialización de los sistemas de bastones y conos (los receptores y sus conexiones en el interior de la retina) para diferentes aspectos de la visión. El sistema de los bastones tiene muy baja resolución espacial, pero es en extremo sensible a la luz; por lo tanto, está especializado en la sensibilidad a expensas de la resolución. Por el contrario, el sistema de los conos tiene muy alta resolución espacial, pero es relativamente insensible a la luz; por lo tanto, está especializado en la agudeza a expensas de la sensibilidad. Las propiedades del sistema de los conos también permiten que los seres humanos y muchos otros animales vean el color.

En la figura 10-9 se muestra el intervalo de iluminación sobre el que operan los bastones y los conos. Con los niveles más bajos de iluminación, los bastones son los únicos receptores activados. Esta percepción mediada por los bastones se denomina **visión escotópica**. La dificultad para efectuar discriminaciones visuales finas en condiciones de luz muy baja, donde sólo está activo el sistema de los bastones, es una experiencia frecuente. El problema es fundamentalmente la resolución escasa del sistema de los bastones (y, en menor medida, la pérdida de la percepción de color en la luz tenue, porque los conos no participan en grado importante). Aunque los conos comienzan a contribuir con la percepción visual aproximadamente a la luz de una estrella, la discriminación espacial con este nivel de luz aún es muy baja. A medida que aumenta la iluminación, los conos se vuelven cada vez más dominantes para determinar lo que se ve y son el determinante principal de la percepción bajo condiciones relativamente brillantes, como la iluminación normal de interiores o la luz solar. La contribución de los bastones a la visión desaparece

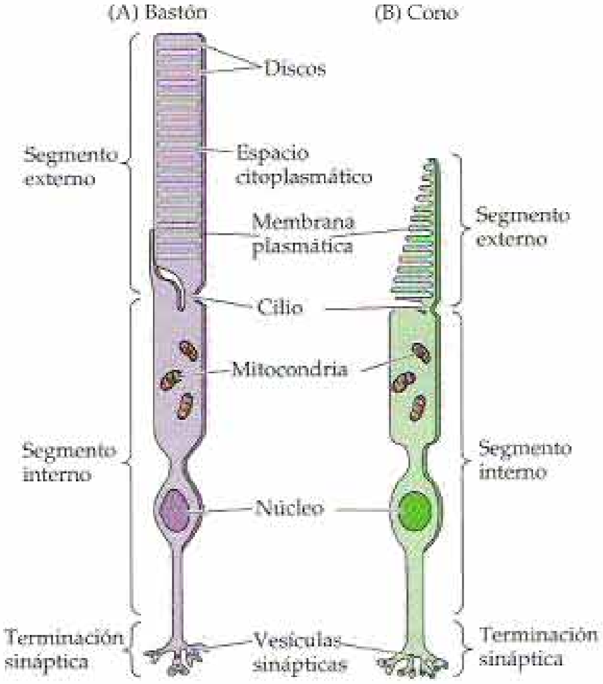


Fig. 10-8. Diferencias estructurales entre bastones y conos. Si bien por lo general su estructura es similar, los bastones (**A**) y los conos (**B**) difieren en su tamaño y forma, así como en la disposición de los discos membranosos en sus segmentos externos.

casi por completo en la denominada **visión fotópica**, dado que su respuesta a la luz se satura, esto es, el potencial de membrana de los bastones individuales ya no varía en función de la iluminación porque todos los canales están cerrados (véase fig. 10-5). La **visión mesópica** se desarrolla con niveles de luz en los que contribuyen tanto los bastones como los conos (p. ej., al anochecer). A partir de estas consideraciones debería estar claro que la mayor parte de lo que lo que consideramos la "vista" normal está mediado por el sistema de los conos, y que la pérdida de la función de los conos es devastadora, como la que se desarrolla en los individuos ancianos que sufren degeneración macular (recuadro C). Los individuos que perdieron la función de los conos son legalmente ciegos, mientras que los que perdieron la función de los bastones sólo experimentan dificultad para ver con niveles bajos de iluminación (ceguera nocturna; véase recuadro B).

Las diferencias en los mecanismos de transducción utilizados por los dos tipos de receptores son un factor importante en la capacidad de bastones y conos para responder a rangos diferentes de intensidad de luz. Por ejemplo, los bastones producen una respuesta confiable a un solo fotón de luz, mientras que se necesitan más de 100 fotones para producir una respuesta comparable en un cono. Sin embargo, no es que los conos no capturen fotones eficazmente. Más bien, el cambio en la corriente producido por la captura de fotones únicos en los conos es comparativamente pequeño y difícil de distinguir del ruido. Otra diferencia es que la respuesta de un cono individual no se satura con niveles altos de iluminación constante, como lo hace la respuesta de los bastones. Aunque los bastones y los conos se adaptan para operar en un rango de valores de dominancia, los mecanismos de adaptación de los conos son más eficaces. Esta diferencia en la adaptación es aparente en el curso temporal de la respuesta de los bastones y los conos a destellos de luz. La respuesta de un cono, incluso a un destello de luz brillante que produce el cambio

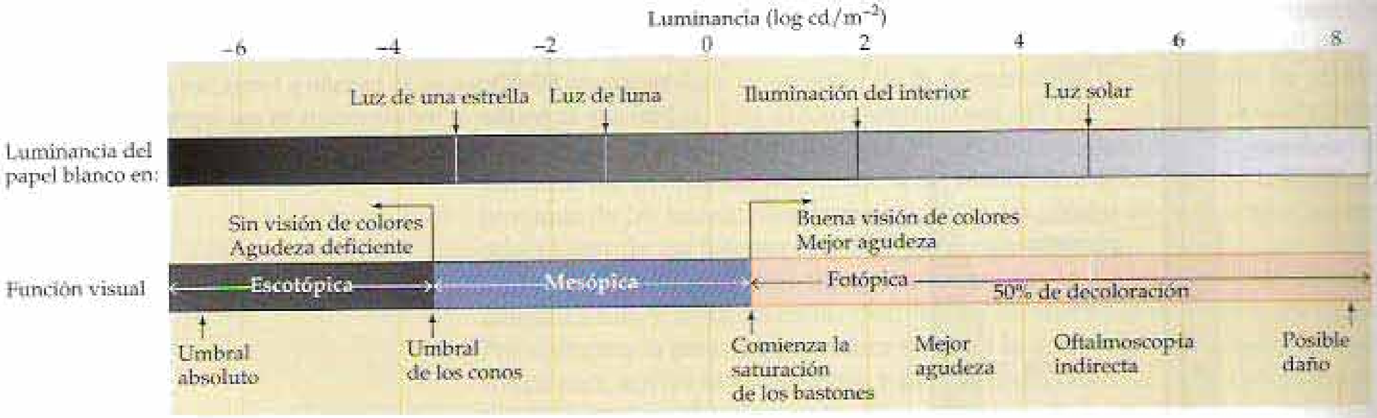

Luminancia (log cd/m^{-2})
–6
–4
–2
0
2
4
6
8
Luz de una estrella
Luz de luna
Iluminación del interior
Luz solar
Luminancia del papel blanco en:
Sin visión de colores
Agudeza deficiente
Buena visión de colores
Mejor agudeza
Función visual
Escotópica
Mesópica
Fotópica
50% de decoloración
Umbral absoluto
Umbral de los conos
Comienza la saturación de los bastones
Mejor agudeza
Oftalmoscopia indirecta
Posible daño

Fig. 10-9. Gamas de valores de luminancia sobre las cuales opera el sistema visual. Con los niveles más bajos de iluminación, sólo están activados los bastones. Los conos comienzan a contribuir con la percepción aproximadamente al nivel de la luz de una estrella y son los únicos receptores que funcionan en condiciones relativamente brillantes.

máximo en la corriente del fotorreceptor, se recupera en unos 200 milisegundos, más de cuatro veces más rápido que la recuperación de los bastones.

La disposición de los circuitos que transmiten la información hacia las células ganglionares retinianas también contribuye a las diferentes características de la visión escotópica y fotópica. En la mayor parte de la retina, las señales de bastones y conos convergen sobre las mismas células ganglionares; o sea, las células ganglionares individuales responden tanto a las aferencias de conos como de bastones, en función del nivel de iluminación. Sin embargo, las primeras etapas de las vías que conectan bastones y conos con las células ganglionares en su mayor parte son independientes. Por ejemplo, la vía desde los bastones hasta las células ganglionares comprende una clase distinta de célula bipolar (denominada bipolar de bastón) que al contrario de las células bipolares de los conos, no hace contacto con las células ganglionares retinianas. En cambio, las células bipolares de los bastones hacen sinapsis con las prolongaciones dendríticas de una clase específica de célula amacrina que forma uniones en brecha y sinapsis químicas con las terminaciones de las células bipolares de los conos; a su vez estas prolongaciones hacen contactos sinápticos sobre las dendritas de las células ganglionares en la capa plexiforme interna. En consecuencia, los circuitos que relacionan los bastones y los conos con las células ganglionares de la retina difieren espectacularmente en su grado de convergencia. Cada célula bipolar de un bastón hace contacto con una célula amacrina dada. Por el contrario, el sistema de los conos es mucho menos convergente. Así, cada célula ganglionar retiniana que domina la visión central (denominada célula ganglionar enana) recibe aferencias sólo de una célula bipolar de un cono, que a su vez hace contacto con un solo cono. La convergencia convierte el sistema de los bastones en un mejor detector de la luz, porque señales pequeñas de muchos bastones se acumulan para generar una respuesta mayor en la célula bipolar. Al mismo tiempo, la convergencia reduce la resolución espacial del sistema de los bastones, dado que la fuente de una señal en una célula bipolar de un bastón o en la célula ganglionar retiniana podría haber provenido de cualquier sitio dentro de un área relativamente grande de la superficie retiniana. Por supuesto, la relación uno a uno entre conos y células bipolares y ganglionares es justo lo que se necesita para aumentar la agudeza al máximo.

Recuadro C

Degeneración macular

Se estima que seis millones de personas en los Estados Unidos sufren un trastorno conocido como **degeneración macular relacionada con la edad (DME)**, que produce una pérdida progresiva de la visión central. Como la visión central es fundamental para la vista, las enfermedades que afectan la mácula (véase fig. 11-1) limitan gravemente la capacidad para realizar tareas visuales. En efecto, la DME es la causa más frecuente de pérdida de visión en las personas mayores de 55 años y su incidencia aumenta con el porcentaje creciente de ancianos en la población.

El problema subyacente, que aún se comprende poco, es la degeneración de los fotorreceptores. En general, los pacientes notan por primera vez una visión central borrosa cuando realizan tareas como la lectura. Las imágenes también pueden aparecer distorsionadas. Se utiliza un papel para gráficos conocido como grilla de Amsler como una prueba sencilla para detectar los signos incipientes de DME. Al enfocar sobre un punto marcado en el centro de la grilla, el paciente puede evaluar si las líneas paralelas y perpendiculares sobre la grilla parecen borrosas o distorsionadas. La visión central borrosa a menudo progresa hasta la presencia de puntos ciegos en el interior de la visión central, y en la mayoría de los casos ambos ojos terminan por afectarse.

Aunque el riesgo de desarrollar DME aumenta claramente con la edad, no se conocen las causas de la enfermedad. En distintos estudios han considerado la influencia de factores hereditarios, enfermedad cardiovascular, factores ambientales como el tabaquismo y la exposición a la luz, y causas nutricionales. En efecto, puede ser que todos ellos contribuyan al riesgo de desarrollar DME.

En términos descriptivos, la degeneración macular se divide ampliamente en dos tipos. En la *forma exudativa-neovascular*, o DME "húmeda", que constituye alrededor del 10% de todos los casos, se desarrolla un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula. Éstos pierden líquido y sangre dentro de la retina y producen daño en los fotorreceptores. La DME húmeda tiende a progresar con rapidez y puede producir daño grave: en tan sólo unos meses puede desarrollarse una pérdida rápida de visión central. El tratamiento para esta forma de la enfermedad es la terapia con láser. Al transferir energía térmica, el haz de láser destruye los vasos sanguíneos con pérdida debajo de la mácula y hace así más lenta la velocidad de pérdida visual. Una desventaja de este enfoque es que la energía térmica elevada transmitida por el haz también destruye el tejido sano cercano. Una mejoría en el tratamiento con láser de la DME comprende un fármaco activado por la luz dirigido hacia los vasos sanguíneos anormales. Una vez que el fármaco se administra, se aplican pulsos de láser de energía relativamente baja en los vasos sanguíneos anormales para estimular el fármaco, que a su vez destruye los vasos sanguíneos anormales con un daño mínimo para el tejido circundante.

El 90% restante de los casos de DME son de la forma no exudativa o "seca". En estos pacientes hay una desaparición gradual del epitelio pigmentario retiniano, que conduce a áreas circunscriptas de atrofia. Como la pérdida de fotorreceptores sigue a la desaparición del epitelio pigmentario, las áreas retinianas afectadas tienen poca función visual o ninguna. La pérdida de visión por la DME se desarrolla de manera más gradual, en los casos típicos en el curso de muchos años. Estos pacientes suelen retener cierta visión central, aunque la pérdida pueda llegar a comprometer la realización de las tareas que requieran ver detalles. Lamentablemente, en este momento no hay un tratamiento para la DME seca. Un enfoque nuevo, radical y bastante interesante que ofrece algo promisorio implica la reposición quirúrgica de la retina alejada del área anormal.

En ocasiones la degeneración macular se desarrolla en individuos mucho más jóvenes. Gran parte de estos casos es consecuencia de distintas mutaciones, cada una de ellas con sus propias manifestaciones clínicas y causas genéticas. La forma más frecuente de degeneración macular juvenil se conoce como *enfermedad de Stargardt*, que se hereda en forma autonómica recesiva. Por lo general, los pacientes reciben el diagnóstico antes de los 20 años de edad. Aunque la progresión de la pérdida visual es variable, la mayoría de estos pacientes se considera legalmente ciega alrededor de los 50 años. Las mutaciones que producen la enfermedad de Stargardt se identificaron en el gen *ABCR*, que codifica una proteína que transporta retinoides a través de la membrana de los fotorreceptores. Por lo tanto, el ciclo visual de la regeneración de los fotopigmentos puede estar interrumpido en esta forma de degeneración macular, presumiblemente por proteínas disfuncionales codificadas por el gen anormal. Es interesante destacar que el gen ABCR se expresa sólo en los bastones, lo que sugiere que los conos pueden tener sus propias enzimas del ciclo visual.

Bibliografía

FINE, S. L., J. W. BERGER., M. G. MAGUIRE Y A.

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Degeneración macular

C. Ho (2000) Drug therapy: Age-related macular degeneration. NEJM 342: 483-492.

Sarks, S. H. y J. P. Sarks (2001) Age-related macular degeneration-atrophic form. En *Retina*, 3ª Ed., Vol. 2: *Medical Retina*. S. J. Ryan (director en jefe). St. Louis, MO: Mosby Year Book, pp. 1071-1102.

Elman, M. J. y S. L. Fine (2001) Exudative age-related macular degeneration. En *Retina*, 3ª ed., vol. 2: *Medical Retina*. S. J. Ryan (director en jefe). St. Louis, MO: Mosby Year Book, pp. 1103-1104.

Deutman, A. F. (2001) Macular dystrophies. En *Retina*, 3ª ed., vol. 2: *Medical Retina*. S. J. Ryan (director en jefe). St. Louis, MO: Mosby Year Book, pp. 1186-1240.

The Foundation Fighting Blindness de Hunt Valley, MD, mantiene un sitio web que proporciona información actualizada sobre muchas formas de degeneración retiniana: www.blindness.org

RetNet proporciona información actualizada en la que se incluyen referencias a artículos originales, sobre genes y mutaciones asociadas con enfermedades retinianas: www.sph.uth.tmc.edu/RetNet.

Distribución anatómica de bastones y conos

La distribución de bastones y conos por la superficie de la retina también tiene consecuencias importantes para la visión (fig. 10-10). A pesar de que la percepción con los niveles típicos de luz diurna está dominada por la visión mediada por los conos, el número total de bastones en la retina humana (alrededor de 90 millones) excede en mucho el número de conos (aproximadamente 4,5 millones). En consecuencia, la densidad de los bastones es muy superior a la de los conos en la mayor parte de la retina. Sin embargo, esta relación cambia de manera espectacular en la fóvea, una región altamente especializada de la retina central que mide cerca de 1,2 milímetros de diámetro (fig. 10-11). En la fóvea la densidad de los conos aumenta casi 200 veces, y alcanza, en su centro, la densidad máxima de empaquetamiento de receptores en cualquier otro sitio de la retina. Esta densidad elevada se logra al disminuir el diámetro de los segmentos externos de los conos, de modo que los conos de la fó-

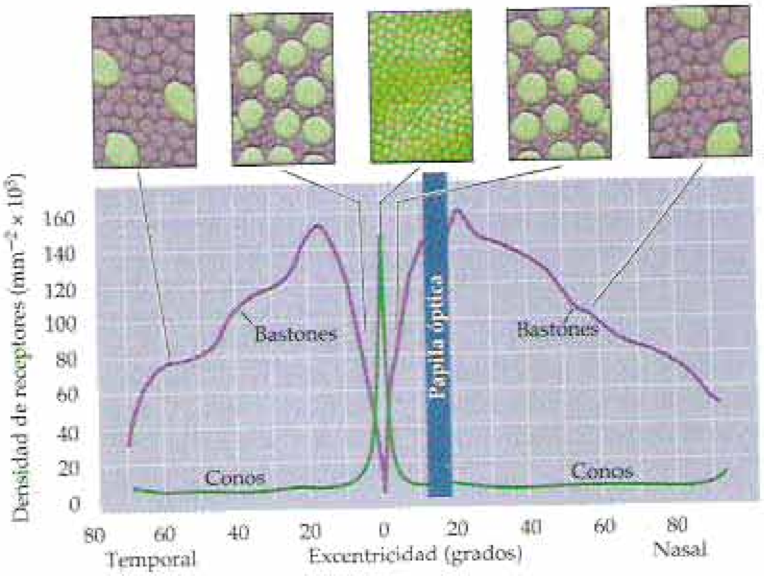


Fig. 10-10. Distribución de los bastones y los conos en la retina humana. En el gráfico se ilustra que los conos están presentes en baja densidad en toda la retina, con un pico agudo en el centro de la fóvea. Por el contrario, los bastones están presentes en alta densidad en la mayor parte de la retina, con una declinación brusca en la fóvea. Los cuadros superiores muestran el aspecto frontal de los cortes a través de los segmentos externos de los fotorreceptores en diferentes excentricidades. El aumento de densidad de los conos en la fóvea se acompaña por una reducción notable del diámetro de sus segmentos externos.

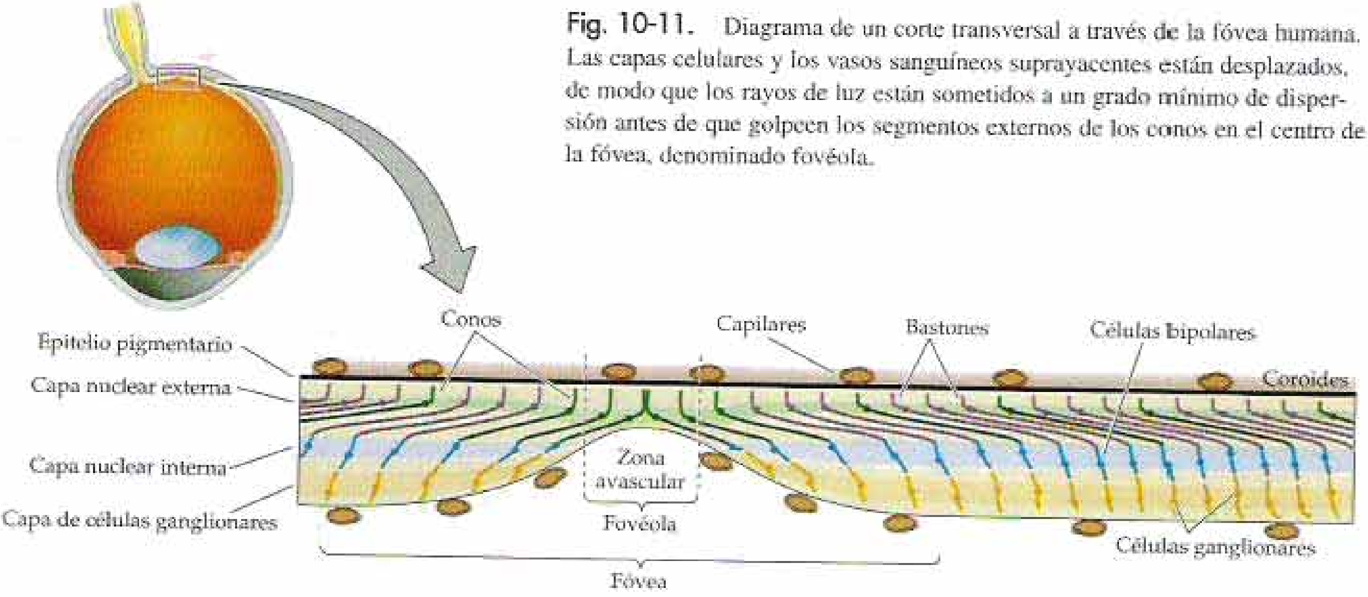


Fig. 10-11. Diagrama de un corte transversal a través de la fóvea humana. Las capas celulares y los vasos sanguíneos suprayacentes están desplazados, de modo que los rayos de luz están sometidos a un grado mínimo de dispersión antes de que golpeen los segmentos externos de los conos en el centro de la fóvea, denominado fovéola.

vea se asemejen a los bastones en su aspecto. El aumento de densidad de los conos en la **fóvea** se acompaña de una disminución brusca de la densidad de los bastones. De hecho, los 300 μm centrales de la fóvea, denominados la **fovéola**, están totalmente libres de bastones.

La densidad en extremo elevada de receptores de conos en la fóvea, y la relación uno a uno con las células bipolares y las células ganglionares retinianas (véase antes), proporciona a este componente del sistema de los conos la capacidad de mediar una gran agudeza visual. A medida que disminuye la densidad de conos con la excentricidad y aumenta el grado de convergencia hacia las células ganglionares de la retina, se reduce mucho la agudeza. Ésta disminuye en un 75% a sólo 6° por fuera de la línea de la visión, lo que se puede apreciar con facilidad si se intenta leer las palabras de cualquier línea de esta página que se encuentren alejadas de las palabras que están en la línea de visión. La restricción de la visión de máxima agudeza a una región tan pequeña de la retina es la razón principal por la cual los seres humanos pasan tanto tiempo moviendo sus ojos (y sus cabezas) –para dirigir en efecto las fóveas de ambos ojos hacia los objetos de interés– (véase cap. 19). También es la razón por la cual los trastornos que afectan el funcionamiento de la fóvea tienen efectos tan devastadores sobre la visión (véase recuadro C). Por el contrario, la exclusión de los bastones de la fóvea y su presencia en alta densidad lejos de la fóvea, explican por qué el umbral para detectar un estímulo luminoso es mucho menor fuera de la región de visión central. Es más fácil observar un objeto con luz tenue (como una estrella débil) mirando lejos de ella, así la luz de una estrella estimula la región de la retina más rica en bastones (véase fig. 10-10).

Otro rasgo anatómico de la fóvea (término que literalmente significa "hoyo") que contribuye a la gran agudeza del sistema de conos es que las capas de cuerpos celulares y las prolongaciones que subyacen a los fotorreceptores en otras áreas de la retina están desplazados de la fóvea y, en especial, de la fovéola (véase fig. 10-11). En consecuencia, los fotones sufren una dispersión mínima antes de estimular a los fotorreceptores. Por último, los vasos sanguíneos retinianos, otra fuente potencial de distorsión óptica interpuesta en el trayecto de la luz hacia los receptores, también están apartados de la fovéola. Por tanto, la oxigenación y el mantenimiento metabólico de esta región central de la fóvea dependen de la coroides y el epitelio pigmentario subyacentes.

Los conos y la visión de los colores

Una propiedad especial del sistema de los conos es la visión de los colores. La percepción del color permite que los seres humanos (y muchos otros animales) discriminen los objetos sobre la base de la distribución de las longitudes de onda de la luz que reflejan. Aunque las diferencias en luminancia (esto es, intensidad luminosa global) a menudo son suficientes para distinguir los objetos, el color agrega otra dimensión perceptual en especial útil cuando las diferencias en la luminancia son sutiles o inexistentes. El color evidentemente nos brinda una forma muy diferente de percibir y describir el mundo en que vivimos.

Al contrario de los bastones, que contienen un solo fotopigmento, hay tres tipos de conos que difieren en el fotopigmento que contienen. Cada uno de estos fotopigmentos tiene una sensibilidad diferente a la luz de diversas longitudes de onda, y por esta razón se denominan "azul", "verde" y "rojo" o, más apropiadamente, conos de longitud de onda corta (S), intermedia (M) y larga (L), términos que describen más o menos sus sensibilidad espectral (fig. 10-12). Esta nomenclatura implica que los conos individuales proporcionan información del color para la longitud de onda de la luz que los excita mejor. De hecho, los conos individuales, al igual que los bastones, son ciegos por completo para los colores, ya que su respuesta es simplemente un reflejo de la cantidad de fotones que capturan, más allá de la longitud de onda del fotón (o, de manera más apropiada, de su energía vibratoria). Por lo tanto, es imposible determinar si el cambio en el potencial de membrana de un cono particular surgió por la exposición a muchos fotones en longitudes de onda a las que el receptor es relativamente insensible, o menos fotones en longitudes de onda a las que es más sensible. Esta ambigüedad sólo se puede resolver al *comparar* la actividad de diferentes clases de conos. Sobre la base de las respuestas de las células ganglionares individuales y las células con niveles más

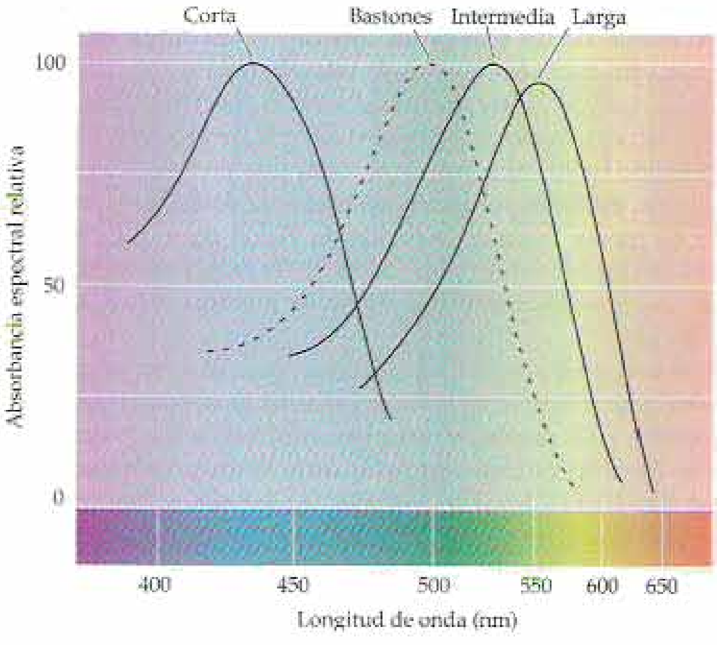


Fig. 10-12. Visión de los colores. Espectros de absorción de la luz de los cuatro fotopigmentos en la retina humana normal. (Recuérdese que la luz se define como la radiación electromagnética que tiene longitudes de onda de entre ~400 y 700 nm). Las curvas sólidas indican los tres tipos de opsinas de los conos; la curva rayada muestra la rodopsina de los bastones para su comparación. La absorbancia se define como el valor logarítmico de la intensidad de la luz incidente dividido por la intensidad de la luz transmitida.

Recuadro D

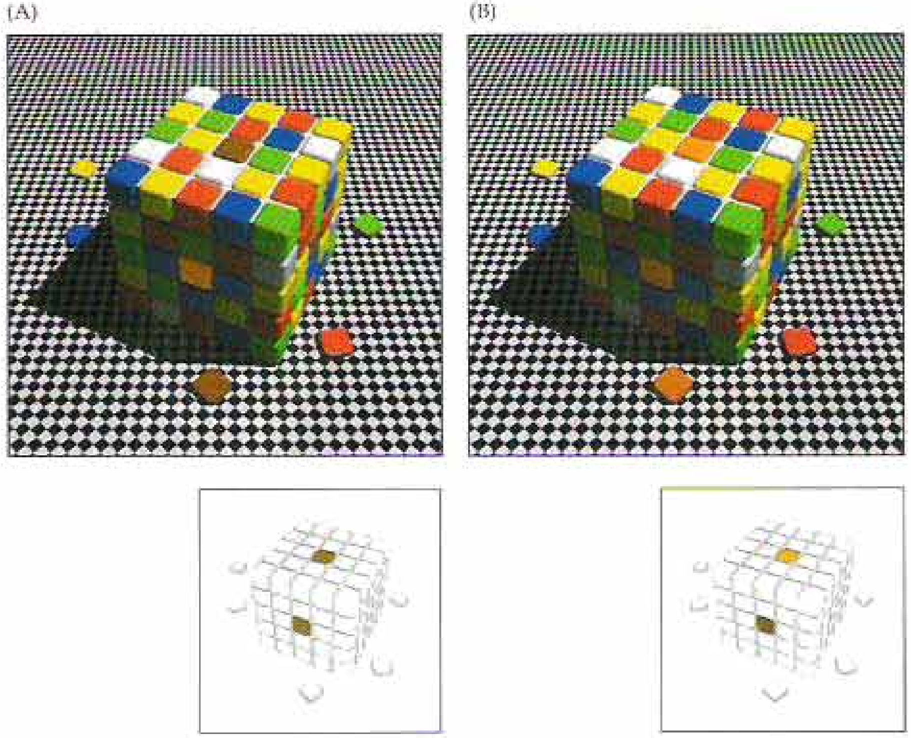
La importancia del contexto en la percepción del color

La visión de los colores lógicamente exige *comparar* de alguna forma las respuestas retinianas a diferentes longitudes de onda. Por lo tanto, el descubrimiento de los tres tipos de conos humanos y sus diferentes espectros de absorción se considera correctamente la base de la visión de color humana. No obstante, todavía no está claro de qué modo estos tipos de conos humanos y las neuronas de orden superior con las que hacen contacto (véase cap. 11) producen las sensaciones de color. En efecto, esta cuestión ha sido discutida por algunos de los investigadores más destacados (Hering, Helmholtz, Maxwell, Schroedinger y Mach, para nombrar sólo algunos) desde que Thomas Young propuso por primera vez que los seres humanos deben tener tres "partículas" receptivas diferentes, esto es, tres tipos de conos.

Un problema fundamental fue que, aunque las actividades relativas de los tres tipos de conos pueden explicar más o menos los colores percibidos en los experimentos de correspondencia de color realizados en el laboratorio, la percepción de los colores está fuertemente influida por el contexto. Por ejemplo, un parche que retorna el mismo espectro exacto de longitudes de onda al ojo puede parecer muy diferente en función de lo que lo rodea, fenómeno llamado *contraste de color* (fig. A). Además, los parches de prueba que retornan diferentes espectros al ojo pueden parecer del mismo color, efecto llamado *constancia de color* (fig. B). Aunque estos fenómenos se conocían bien en el siglo XIX, no se les adjudicó un papel central en la teoría de la visión de los colores hasta el trabajo de Edwin Land en la década de 1950. En su famosa demostración, Land (que entre otros logros fundó la compañía Polaroid y adquirió una importante fortuna) utilizó una mezcla de papeles coloreados que se denominaron "los Mondrians de Land" debido a su similitud con el trabajo del artista holandés Piet Mondrian.

Utilizando un fotómetro telemétrico y tres iluminadores ajustables que generan una luz de longitud de onda corta, intermedia y larga, Land mostró que dos parches que en luz blanca parecían de color muy diferente (p. ej., verde y pardo) se seguían viendo de sus colores respectivos aun cuando los tres iluminadores se ajustaran de modo que la luz que retornaba de las superficies "verdes" producía exactamente las mismas lecturas en los tres telefotómetros que la que había provenido con anterioridad de la superficie "parda", una demostración notable de la constancia de color.

Los fenómenos de contraste y constancia del color condujeron a un debate encendido sobre el modo en que se generan las sensaciones de color que ya lleva varias décadas. Para Land, la respuesta reside en una serie de ecuaciones raciométricas que podrían integrar los retornos espectrales de diferentes regiones en la totalidad de la escena. Sin embargo, se reconoció incluso antes de la muerte de Land en 1991 que



Génesis de los efectos de contraste y constancia exactamente por el mismo contexto. En los dos paneles se demuestran los efectos sobre el color aparente cuando dos superficies diana de reflexividad *similar* (**A**) o dos superficies diana de reflexividad *diferente* (**B**) se presentan en el mismo contexto en el que toda la información provista es consistente con la iluminación que difiere sólo en intensidad. En los recuadros inferiores se muestran los aspectos de las superficies diana relevantes en un contexto neutro. (Tomado de Purves y Lotto, 2003.)

(continúa)

Recuadro D *(cont.)*

La importancia del contexto en la percepción del color

su teoría denominada retinex no funcionaba en todas las circunstancias y que en cualquier caso era una descripción más que una explicación. Una alternativa de estos aspectos contextuales de la visión de los colores es que el color, como el brillo, se genera empíricamente según el significado típico de los estímulos espectrales en la experiencia pasada (véase recuadro E).

Bibliografía

LAND, E. (1986) Recent advances in Retinex theory. Vis. Res. 26: 7-21.

PURVES, D. Y R. B. LOTTO (2003) *Why We See What We Do: An Empirical Theory of Vision*, capítulos 5 y 6. Sunderland MA: Sinauer Associates, pp. 89-138.

altos en la vía visual (véase cap. 11), comparaciones de este tipo están claramente involucradas en el modo en que el sistema visual extrae la información del color de los estímulos espectrales. A pesar de estas nociones, el conocimiento completo de los mecanismos neurales que subyacen a la percepción del color ha sido difícil de lograr (recuadro D).

Gran parte de la información adicional sobre la visión de los colores provino de estudios de individuos con capacidad anormal para detectar los colores. La deficiencia en la visión de los colores es el resultado de una falla hereditaria para formar uno o más de los pigmentos de los conos, o de una alteración en los espectros de absorción de los pigmentos de los conos, (o, pocas veces, de lesiones en las estaciones centrales que procesan la información de los colores; véase cap. 11). En condiciones normales, la mayoría de las personas puede hacer corresponder cualquier color en un estímulo de prueba ajustando la intensidad de tres fuentes de luz superpuestas que generan longitudes de onda larga, intermedia y corta. La necesidad de sólo tres fuentes para que correspondan (casi) a todos los colores percibidos es una confirmación determinante de que nuestro sentido del color se basa en los niveles relativos de actividad en tres conjuntos de conos con diferentes espectros de absorción. A comienzos del siglo XIX, Thomas Young reconoció por primera vez que la visión de los colores es **tricromática** (por lo tanto, las personas que tienen una visión normal de los colores se denominan *tricromáticos*). Sin embargo, en alrededor del 5-6% de la población masculina de los Estados Unidos, y un porcentaje mucho menor de la población femenina, la visión de colores es más limitada. Sólo se necesitan dos anchos de bandas de luz para corresponder todos los colores que estos individuos pueden percibir; la tercera categoría de color simplemente no se ve. Esta **dicromacia**, o "ceguera para los colores" se hereda como una característica recesiva, ligada al sexo y existe en dos formas: *protanopía*, en la que se pueden lograr todas las correspondencias de colores utilizando sólo luz verde y azul, y *deuteranopía*, en la que es factible lograr todas las correspondencias de colores sólo por medio de las longitudes de onda del azul y el rojo. En otro tipo importante de deficiencias para la visión de los colores se necesitan las tres longitudes de onda de la luz (esto es, longitudes de onda corta, intermedia y larga) para efectuar todas las correspondencias posibles de colores, pero éstas se hacen utilizando valores

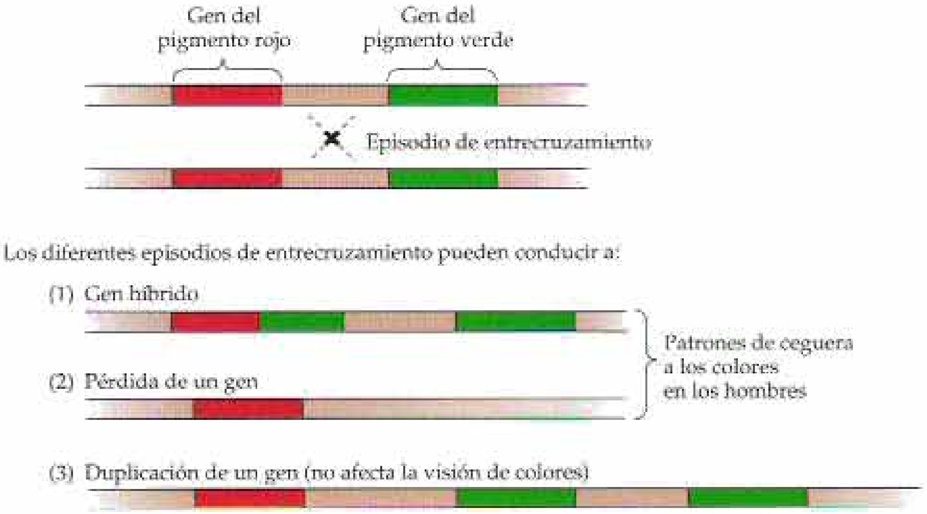

Gen del pigmento rojo
Gen del pigmento verde
Episodio de entrecruzamiento
Los diferentes episodios de entrecruzamiento pueden conducir a:
(1) Gen híbrido
(2) Pérdida de un gen
Patrones de ceguera a los colores en los hombres
(3) Duplicación de un gen (no afecta la visión de colores)

Fig. 10-13. Muchas deficiencias de la visión de los colores son resultado de alteraciones genéticas en los pigmentos de los conos para el rojo o el verde debidas al entrecruzamiento de cromosomas durante la meiosis. Esta recombinación puede conducir a la pérdida de un gen, la duplicación de un gen o la formación de un híbrido con características distintas de las de los genes normales.

significativamente diferentes de los empleados por la mayoría de los individuos. Algunos de estos *tricromáticos anómalos* necesitan más rojo del normal para corresponder otros colores (tricromáticos protanómalos); otros precisan más verde del normal (tricromáticos deuteranómicos).

Jeremy Nathans y col. proporcionaron un conocimiento más profundo de la base para esas deficiencias en la visión de los colores al identificar y secuenciar los genes que codifican los tres pigmentos de los conos humanos (fig. 10-13). Los genes que codifican los pigmentos rojo y verde muestran un grado elevado de homología de secuencia y se ubican adyacentes entre sí sobre el cromosoma X, lo que explica así la prevalencia de la ceguera de colores en los hombres. Por el contrario, el gen para el pigmento sensible al azul se encuentra sobre el cromosoma 7 y es muy diferente en su secuencia de aminoácidos. Esto sugiere que los genes de los pigmentos rojo y verde se desarrollaron recientemente, tal vez como resultado de la duplicación de un gen ancestral único; también explica por qué la mayoría de las anomalías de la visión de los colores involucra los pigmentos de los conos para el rojo y el verde.

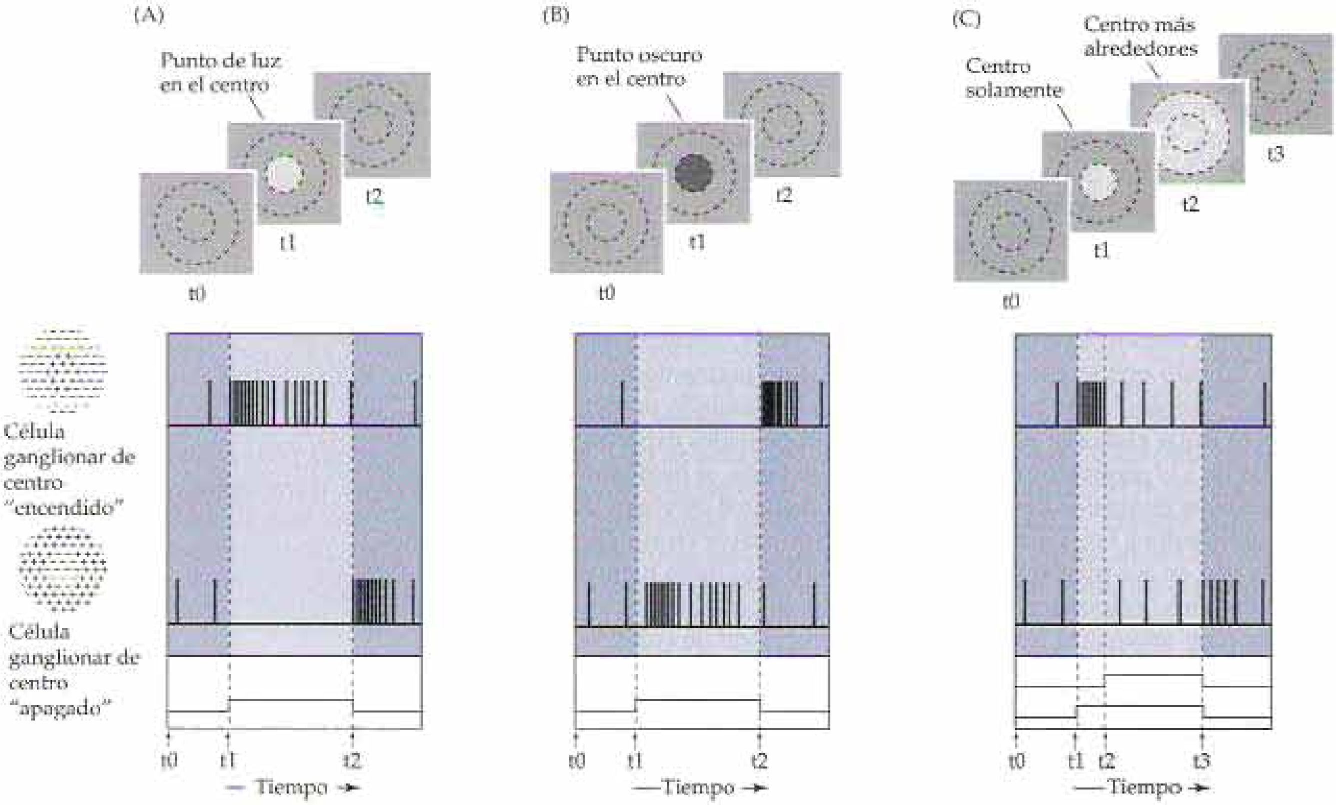
Los dicromáticos humanos carecen de uno de los tres pigmentos de los conos, porque el gen correspondiente falta o porque hay un híbrido de los genes de los pigmentos rojo y verde (véase fig. 10-13). Por ejemplo, algunos dicromáticos carecen del gen para el pigmento verde, mientras que otros tienen un gen híbrido que se considera que produce un pigmento similar al rojo en los conos "verdes". Los tricromáticos anómalos también poseen genes híbridos, pero éstos elaboran pigmentos cuyas propiedades espectrales se ubican entre las de los pigmentos rojo y verde. Por lo tanto, si bien la mayoría de los tricromáticos anómalos tiene dos conjuntos distintos de conos de longitud de onda intermedia y larga, hay una superposición mayor en sus espectros de absorción que en los tricromáticos normales, y por lo tanto menos de una diferencia en cómo responden los dos conjuntos de conos a una longitud de onda dada (con anomalías resultantes en la percepción de colores).

Circuitos retinianos para detectar los cambios de luminancia

A pesar de la naturaleza estéticamente placentera de la visión de los colores, la mayor parte de la información en las escenas visuales son variaciones espaciales en la intensidad de la luz (p. ej., una película en blanco y negro tiene la mayor parte de la información que presenta una versión en color, aunque es deficiente en algunos aspectos y suele ser menos divertido verla). Un problema controvertido ha sido establecer de qué modo los patrones espaciales de luz y oscuridad que caen sobre los fotorreceptores son descifrados por los centros diana (recuadro E). Para conocer cuál es la función de los circuitos neurales complejos en el interior de la retina durante este proceso, es útil comenzar por considerar las respuestas de las células ganglionares retinianas individuales a pequeños puntos de luz. Stephen Kuffler, que trabajaba en la Johns Hopkins University en la década de 1950, fue un pionero en este enfoque, al caracterizar las respuestas de las células ganglionares retinianas individuales en la retina del gato. Kuffler observó que cada célula ganglionar responde a la estimulación de una pequeña zona circular de la retina, lo que define el campo receptivo de la célula (véase cap. 8 para una explicación de los campos receptivos). Sobre la base de estas respuestas, Kuffler distinguió dos tipos de células ganglionares, las de centro "encendido" y las de centro "apagado" (fig. 10-14).

La conexión de un punto de luz en el centro de un campo receptivo de una **célula ganglionar de centro "encendido"** produce una descarga de potenciales de acción. El mismo estímulo aplicado en el centro del campo receptivo de una **célula ganglionar de centro "apagado"** disminuye la frecuencia de descargas, y cuando el punto de luz se desconecta, la célula responde con una descarga de potenciales de acción (fig. 10-14A). Se encuentran patrones complementarios de actividad para cada tipo celular cuando se coloca un punto oscuro en el centro del campo receptivo (fig. 10-14B). Por lo tanto, las células de centro "encendido" aumentan su frecuencia de descarga a los *incrementos* de

Fig. 10-14. Respuestas de las células ganglionares de la retina de centro "apagado" a la estimulación de diferentes regiones de sus campos receptivos. Los paneles superiores indican la secuencia temporal de los cambios de estímulo. **A.** Efectos del punto de luz en el centro del campo receptivo. **B.** Efectos del punto de oscuridad en el centro del campo receptivo. **C.** Efectos del punto de luz en el centro seguido por el agregado de luz en los alrededores.


(A)
Punto de luz en el centro
t0
t1
t2
(B)
Punto oscuro en el centro
t0
t1
t2
(C)
Centro solamente
Centro más alrededores
t0
t1
t2
t3
Célula ganglionar de centro "encendido"
Célula ganglionar de centro "apagado"
t0
t1
t2
— Tiempo →
t0
t1
t2
—Tiempo →
t0
t1
t2
t3
—Tiempo →

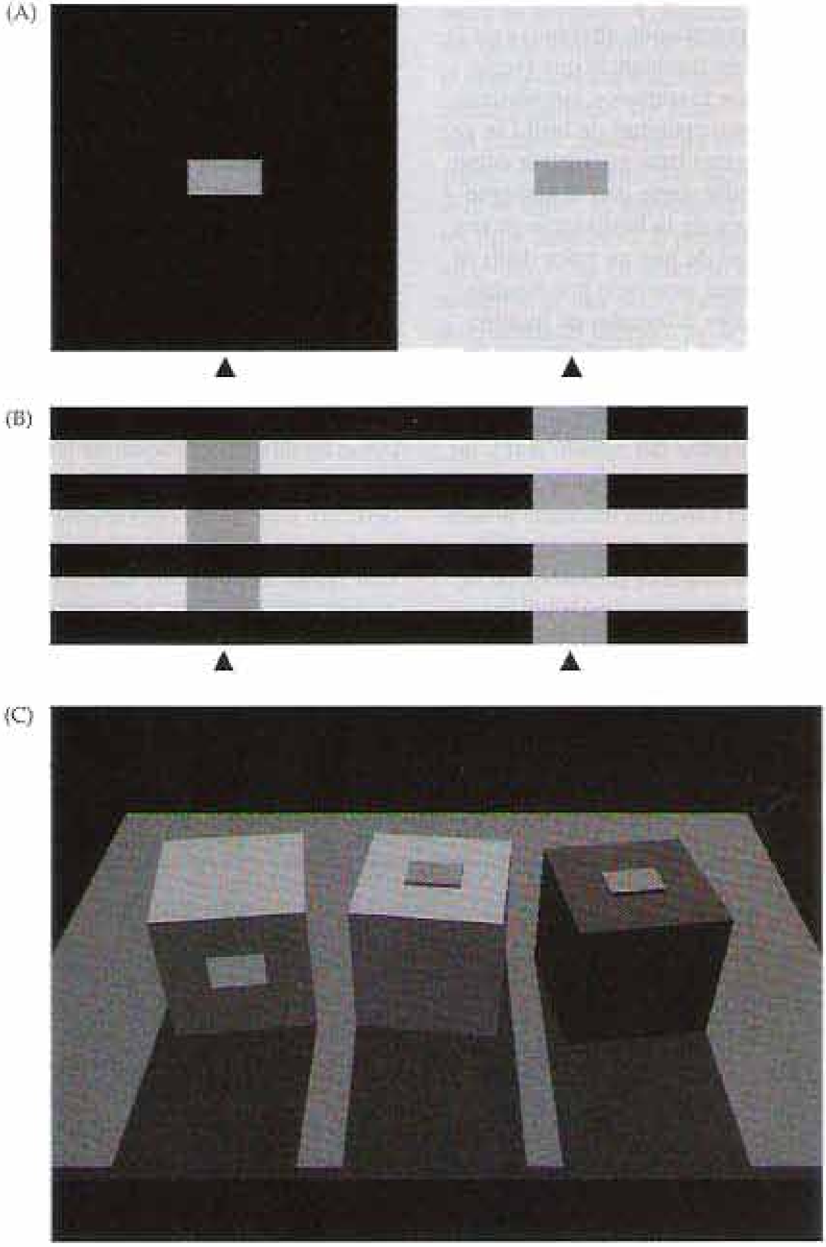
Recuadro E

La percepción de la intensidad de la luz

Se podría sostener que el conocimiento de la relación entre la estimulación retiniana y lo que se ve (percepción) es el problema central en la visión y es probable que la relación entre luminancia (una medida física de la intensidad de la luz) y el brillo (la sensación producida por la intensidad de la luz) sea el lugar más simple para considerar este desafío.

Como se indicó en el texto, el modo en que vemos las diferencias de brillo (o sea, el contraste) entre territorios adyacentes con distintas luminancias depende en primera instancia de la frecuencia de descarga relativa de las células ganglionares retinianas, modificada por las relaciones laterales. Sin embargo, hay un problema con la presunción de que el sistema nervioso central simplemente "lee" estas frecuencias relativas de actividad de las células ganglionares para detectar el brillo. La dificultad, como al percibir el color, es que el brillo de un punto diana dado se ve afectado en gran medida por su contexto de formas difíciles o imposibles de explicar en términos de las eferencias retinianas como tales. Las figuras acompañantes, que ilustran dos ilusiones simultáneas de contraste de brillo, ayudan a señalar este punto. En la figura A, dos cuadrados grises fotométricamente idénticos (equiluminantes) aparecen con un brillo diferente en función del fondo en el que se presentan.

Una interpretación convencional de este fenómeno es que las propiedades del campo receptivo ilustradas en las figuras 10-14 a 10-17 hacen que las células ganglionares disparen de modo diferente en función de que el alrededor del punto diana equiluminante sea oscuro o claro. Sin embargo, la demostración en la figura B contradice esta explicación, ya que en este caso el punto diana rodeado por un área más oscura realmente se ve *más oscuro* que el mismo punto diana rodeado por el área más clara.



A. Ilusión estándar de contraste simultáneo de brillo. **B.** Otra ilusión de contraste simultáneo de brillo que es difícil de explicar en términos convencionales. **C.** Dibujos de algunas fuentes posibles de la ilusión estándar de contraste simultáneo de brillo en **A.** (Cortesía de R. Beau Lotto y Dale Purves).

(continúa)

Recuadro E *(cont.)*

La percepción de la intensidad de la luz

Una interpretación alternativa de la percepción de luminancia que puede explicar estos fenómenos asombrosos es que las percepciones de brillo se generan sobre una base estadística como medio de enfrentarse con la ambigüedad intrínseca de la luminancia (o sea, la posibilidad de que un valor dado de luminancia sea generado por muchas combinaciones diferentes de iluminación y propiedades de reflectancia de superficie). Como para tener éxito un observador debe responder a las fuentes de luminancia del mundo real y no a la intensidad de la luz en sí, esta ambigüedad del estímulo retiniano presenta un dilema. Una solución aceptable para la incertidumbre intrínseca de la relación entre los valores de luminancia y sus fuentes reales sería generar la sensación de brillo producida por una luminancia dada (p. ej., en el brillo de los parches de prueba idénticos en la figura) sobre la base de lo que fue en la experiencia pasada de los observadores humanos la luminancia de los parches de prueba. Para captar lo esencial de esta explicación considere la figura C en la que se ilustra el punto de que los dos parches diana equiluminantes de la figura A podían haber sido generados por dos superficies pintadas en forma diferente en distintos iluminantes, como en una comparación de los parches diana sobre los cubos izquierdo e intermedio, o dos superficies reflectivas similares en cantidades similares de luz, como en una comparación de los parches diana en los cubos intermedio y derecho. Una forma conveniente –y tal vez la única– con la que el sistema visual puede afrontar esta ambigüedad es generar la percepción del estímulo en la figura A (y en la fig. B) empíricamente, o sea, sobre la base del significado típico de los parches diana en el pasado. Dado que los puntos diana equiluminantes habrán surgido de distintas fuentes posibles, tiene sentido determinar estadísticamente el brillo producido por los parches por la frecuencia relativa de aparición de esa luminancia en el contexto particular en el que se presentó. La ventaja de ver la luminancia según las probabilidades relativas de las posibles fuentes del estímulo es que las percepciones generadas de esta forma dan al observador la mejor posibilidad de lograr respuestas conductuales apropiadas a estímulos profundamente ambiguos.

Bibliografía

ADELSON, E. H. (1999) Light perception and lightness illusions. En *The Cognitive Neurosciences*, 2ª ed. M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 339-351.

PURVES, D. Y R. B. LOTTO (2003) *Why We See What We Do: An Empirical Theory of Vision*, Capítulos 3 y 4. Sunderland MA: Sinauer Associates, pp. 41-87.

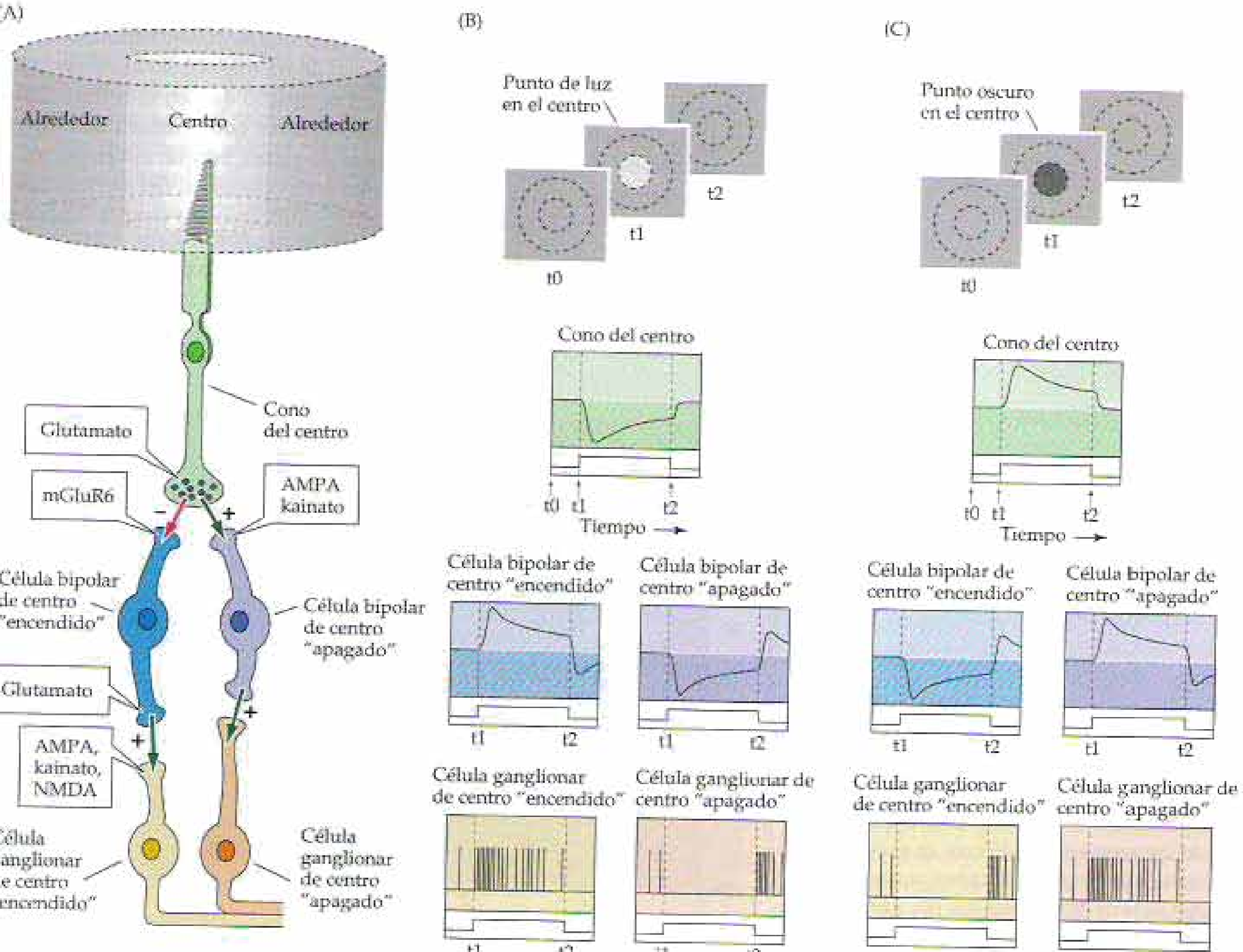
luminancia en el centro del campo receptivo, mientras que las de centro "apagado" incrementan su frecuencia de descarga ante los *decrementos* de luminancia en el centro del campo receptivo.

Las células ganglionares de centro "encendido" y "apagado" están presentes más o menos en cantidades iguales. Los campos receptivos tienen distribuciones superpuestas, de modo que todos los puntos sobre la superficie de la retina (esto es, todas las partes del espacio visual) son analizados por varias células ganglionares de centro "encendido" y "apagado". Un fundamento para la presencia de estos dos tipos distintos de células ganglionares de la retina lo sugirieron Peter Schiller y col. en el Massachusetts Institute of Technology, quienes examinaron los efectos de la inactivación farmacológica de las células ganglionares de centro "encendido" sobre la capacidad de un mono para detectar distintos estímulos visuales. Después de silenciar las células ganglionares de centro "encendido", los animales mostraron un déficit en su capacidad para detectar estímulos que fueran más brillantes que el fondo; sin embargo, aún podían ver objetos más oscuros que el fondo.

Estas distintas observaciones implican que la información acerca del incremento o la disminución en la luminancia es transmitida por separado hasta el encéfalo por estos dos tipos diferentes de células ganglionares de la retina. Poseer dos "canales" de luminancia implica que los cambios en la intensidad de la luz, ya sea un incremento o disminución, siempre son transmitidos al encéfalo por una mayor cantidad de potenciales de acción. Dado que las células ganglionares se adaptan con rapidez a los cambios en la luminancia, su frecuencia de descarga de "reposo" en una iluminación constante es relativamente baja. Aunque un aumento en la frecuencia de descarga por encima del nivel de reposo sirve como señal confiable, una disminución desde una frecuencia de descarga inicialmente baja podría no serlo. Por lo tanto, poseer cambios de luminancia señalados por dos clases de células adaptables proporciona información indudable sobre los incrementos y los decrementos en la luminancia.

Las diferencias funcionales entre estos dos tipos de células ganglionares pueden comprenderse tanto en términos de su anatomía como de sus propiedades y relaciones fisiológicas (fig. 10-15). Las células ganglionares de centro "encendido" y centro "apagado" tienen dendritas que se arborizan en estratos separados de la capa plexiforme interna, y forman sinapsis de manera selectiva con las terminaciones de las células bipolares de centro "encendido" y centro "apagado" que responden a incrementos y decrementos en la lumi-

Fig. 10-15. Circuito responsable de generar las respuestas del centro del campo receptivo de las células ganglionares de la retina. **A.** Anatomía funcional de las aferencias de los conos hacia el centro del campo receptivo de una célula ganglionar. Un signo "+" indica una sinapsis conservadora de signo; un signo "–" representa una sinapsis inversora de signo. **B.** Respuestas de distintos tipos celulares a la presentación de un punto de luz en el centro del campo receptivo de una célula ganglionar. **C.** Respuestas de distintos tipos celulares a la presentación de un punto oscuro en el centro del campo receptivo de una célula ganglionar.


A)
Alrededor
Centro
Alrededor
Cono del centro
Glutamato
mGluR6
AMPA kainato
–
+
élula bipolar de centro "encendido"
Célula bipolar de centro "apagado"
Glutamato
+
+
AMPA, kainato, NMDA
élula anglionar e centro encendido"
Célula ganglionar de centro "apagado"
(B)
Punto de luz en el centro
t0
t1
t2
Cono del centro
t0 t1 t2
Tiempo →
Célula bipolar de centro "encendido"
Célula bipolar de centro "apagado"
t1 t2
t1 t2
Célula ganglionar de centro "encendido"
Célula ganglionar de centro "apagado"
(C)
Punto oscuro en el centro
t0
t1
t2
Cono del centro
t0 t1 t2
Tiempo →
Célula bipolar de centro "encendido"
Célula bipolar de centro "apagado"
t1 t2
t1 t2
Célula ganglionar de centro "encendido"
Célula ganglionar de centro "apagado"

nancia, respectivamente (fig. 10-15A). Como mencionamos antes, la diferencia principal entre las células ganglionares y las bipolares reside en la naturaleza de su respuesta eléctrica. Al igual que la mayoría de las otras células en la retina, las células bipolares tienen potenciales graduados más que potenciales de acción. La despolarización graduada de las células bipolares conduce a un aumento en la liberación del transmisor (glutamato) en sus sinapsis y a la despolarización consiguiente de las células ganglionares de centro "encendido" con las que hacen contacto por medio de receptores de AMPA, kainato y NMDA.

La respuesta selectiva de las células bipolares de centro "encendido" y centro "apagado" a incrementos y decrementos de la luz se explica por la expresión de diferentes tipos de receptores de glutamato (fig. 10-15A). Las células bipolares de centro "apagado" poseen receptores ionotrópicos (AMPA y kainato) que hacen que las células se despolaricen en respuesta al glutamato liberado de las terminaciones de los fotorreceptores. Por el contrario, las células bipolares de centro "encendido" expresan un receptor de glutamato metabotrópico acoplado a la proteína G (mGluR6). Cuando estos receptores se unen al glutamato activan una cascada intracelular que cierra los canales del Na^+ con puerta de cGMP, lo que reduce la corriente hacia el interior e hiperpolariza la célula. Por lo tanto, el glutamato tiene efectos opuestos sobre estas dos clases de células, al despolarizar a las células bipolares de centro "apagado" e hiperpolarizar a las de centro "encendido". Las sinapsis de los fotorreceptores con las células bipolares de centro "apagado" se denominan conservadoras del signo, ya que el signo del cambio en el potencial de membrana de la célula bipolar (despolarización o hiperpolarización) es el mismo que en el fotorreceptor (fig. 10-15B, C). Las sinapsis de los fotorreceptores con células bipolares de centro "encendido" se denominan inversoras de signo, porque el cambio en el potencial de membrana de las células bipolares es opuesto al del fotorreceptor.

Para comprender la respuesta de las células bipolares de centro "encendido" y centro "apagado" a los cambios en la intensidad de la luz, recuérdese que los fotorreceptores se hiperpolarizan en respuesta a los incrementos de luz, lo que disminuye su liberación de neurotransmisores (fig. 10-15B). Bajo estas condiciones, las células bipolares de centro "encendido" que hacen con-

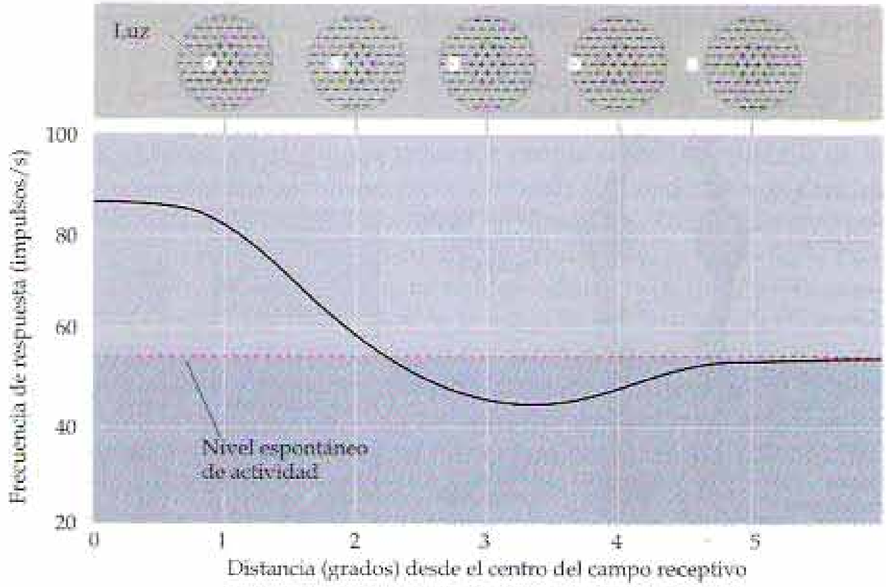


Fig. 10-16. Frecuencia de descarga de una célula ganglionar de centro "encendido" a un punto de luz en función de la distancia del punto desde el centro del campo receptivo. El cero en el eje de las x corresponde al centro; a una distancia de 5°, el punto cae por fuera del campo receptivo.

tactos con fotorreceptores se liberan de la influencia hiperpolarizante del transmisor del fotorreceptor y se despolarizan. Por el contrario, para las células de centro "apagado", la reducción en el glutamato representa la eliminación de una influencia despolarizante, y estas células se hiperpolarizan. Los decrementos en la intensidad de la luz naturalmente tienen el efecto opuesto sobre estas dos clases de células bipolares, e hiperpolarizan las células de centro "encendido" y despolarizan las de centro "apagado" (fig. 10-15C).

El trabajo de Kuffler llamó la atención acerca del hecho de que las células ganglionares de la retina no actúan como fotodetectores simples. En efecto, la mayoría de las células ganglionares es relativamente deficiente para señalar diferencias en el nivel de iluminación difusa. En cambio, estas células son sensibles a las *diferencias* entre el nivel de iluminación que cae sobre el centro del campo receptivo y el que cae en los alrededores; esto es, el **contraste de luminancia**. El centro del campo receptivo de una célula ganglionar está rodeado por una región concéntrica que, cuando se estimula, antagoniza la respuesta a la estimulación del centro del campo receptivo (véase fig. 10-14C). Por ejemplo, cuando se mueve un punto de luz desde el centro de campo receptivo de una célula de centro "encendido" hacia su periferia, la respuesta de la célula al punto de luz disminuye (fig. 10-16). Cuando el punto cae completamente por fuera del centro (o sea, en los alrededores), la respuesta de la célula cae por debajo de su nivel de reposo; la célula se inhibe con eficacia hasta que la distancia desde el centro es tan grande que el punto ya no cae en absoluto sobre el campo receptivo, en cuyo caso la célula retorna a su nivel de reposo de disparo. Las células de centro "apagado" muestran un medio circundante antagonista similar. La estimulación luminosa en los alrededores de una célula se opone a la disminución en la frecuencia de disparo que se desarrolla cuando se estimula sólo el centro, y reduce la respuesta a los decrementos de luz en el centro (compárense figs. 10-14A y 10-14C).

Debido a sus alrededores antagonistas, las células ganglionares responden de manera mucho más enérgica a pequeños puntos de luz limitados a los centros de sus campos receptivos que a puntos grandes o a una iluminación uniforme del campo visual (véase fig. 10-14C).

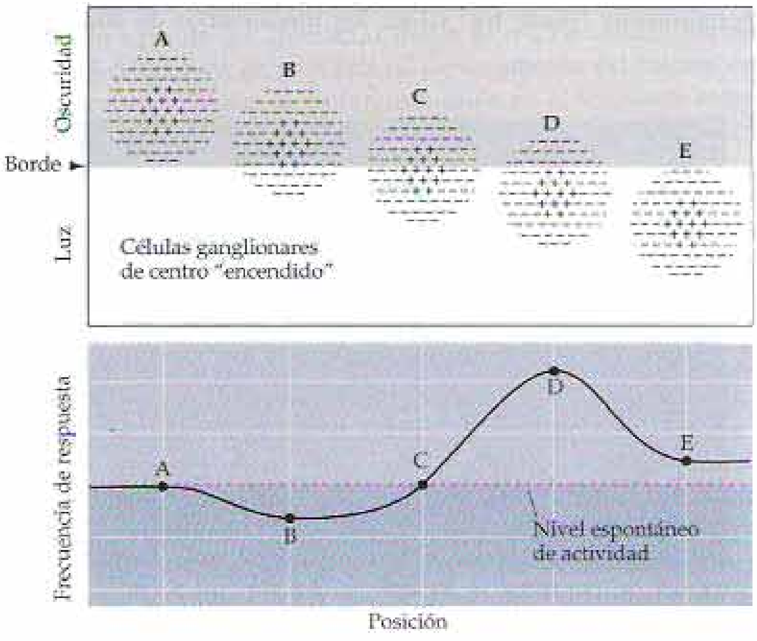

Oscuridad
Borde
Luz
A
B
C
D
E
Células ganglionares de centro "encendido"
Frecuencia de respuesta
A
B
C
D
E
Nivel espontáneo de actividad
Posición

Fig. 10-17. Respuestas de una población hipotética de células ganglionares de centro "encendido" cuyos campos receptivos (A-E) están distribuidos a través de un borde luz-oscuridad. Las células cuya actividad es la más afectada tienen campos receptivos que se ubican a lo largo del borde luz-oscuridad.

Para apreciar cómo el antagonismo centro-alrededor vuelve a la célula ganglionar sensible al contraste de luminancia, consideremos los niveles de actividad en una población hipotética de células ganglionares de centro "encendido" cuyos campos receptivos están distribuidos a través de una imagen retiniana de un borde luz-oscuridad (fig. 10-17). Las neuronas cuyas frecuencias de disparo se afectan más por este estímulo –tanto si aumentan (neurona D) como si disminuyen (neurona B)– son aquellas con campos receptivos que se ubican a lo largo del borde luz-oscuridad; las que presentan campos receptivos iluminados por completo (u oscurecidos por completo) se mantienen relativamente poco afectadas (neuronas A y E). Por lo tanto, la información aportada por la retina a las estaciones visuales centrales para un procesamiento mayor no brinda igual peso a todas las regiones de la escena visual; más bien destaca las regiones donde hay diferencias en luminancia.

Contribución de los circuitos retinianos a la adaptación a la luz

Además de volver a las células ganglionares en especial sensibles a los bordes luz-oscuridad en la escena visual, los mecanismos centro-alrededores tienen una contribución importante a la **adaptación a la luz**. Como se ilustra para una célula de centro "encendido" en la figura 10-18, la frecuencia de respuesta de una célula ganglionar a un punto de luz pequeño conectado sobre el centro de su campo receptivo varía en función de la intensidad del punto. De hecho, la frecuencia de respuesta es proporcional a la intensidad del punto sobre un intervalo de aproximadamente una unidad logarítmica. Sin embargo, la intensidad de la iluminación del punto necesaria para evocar una frecuencia de descarga dada es dependiente del nivel de iluminación de fondo. Los incrementos en el nivel de iluminación de fondo se acompañan por cambios adaptativos en el intervalo operativo de la célula, de modo que se necesitan intensidades más grandes del estímulo para lograr la misma frecuencia de descarga. Por lo tanto, la frecuencia de descarga no es una medida absoluta de intensidad de luz, sino más bien señala la diferencia con el nivel de iluminación de fondo.

Dado que el rango de intensidades de luz sobre el que podemos ver es enorme comparado con el rango estrecho de frecuencias de descarga de las células ganglionares (véase fig. 10-9), los mecanismos de adaptación son

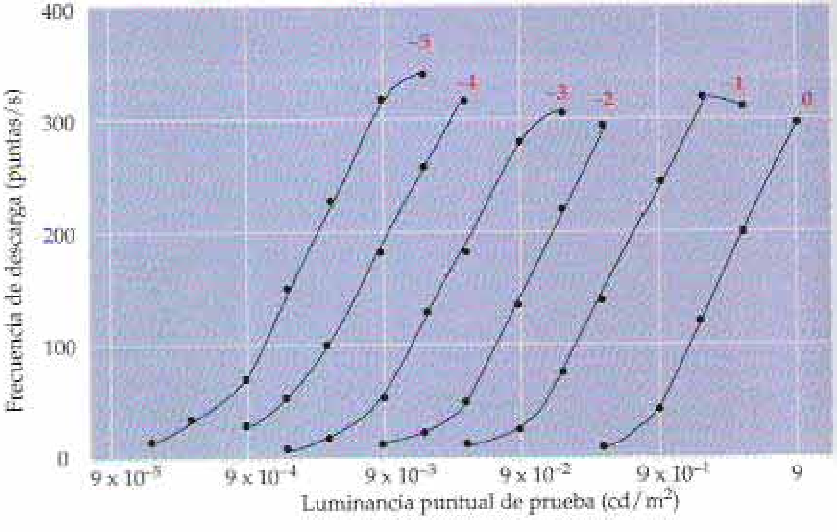


Fig. 10-18. Serie de curvas que ilustran la frecuencia de descarga de una sola célula ganglionar de centro "encendido" al inicio de un pequeño punto de luz de prueba en el centro de su campo receptivo. Cada curva representa la frecuencia de descarga evocada por puntos de intensidad variada con un nivel de iluminación de fondo constante, que está dado por los números rojos en la parte superior de cada curva (el nivel de fondo máximo es 0, el más bajo es –5). La frecuencia de respuesta es proporcional a la intensidad del estímulo en un intervalo de 1 unidad logarítmica, pero el rango operativo se desplaza hacia la derecha a medida que aumenta el nivel de iluminación de fondo.

esenciales. Al aumentar la respuesta de la célula ganglionar a los niveles de iluminación ambiente, se utiliza la totalidad del rango dinámico de frecuencia de disparo de una neurona para codificar información sobre las diferencias de intensidad sobre el rango de valores de luminancia que son relevantes para una escena visual dada. Debido a la organización antagónica centro-alrededores de las células ganglionares de la retina, la señal enviada al encéfalo desde la retina resta importancia al nivel de iluminación de fondo (véase fig. 10-14). Esta disposición presumiblemente explique por qué el brillo relativo de los objetos sigue en gran parte igual en una amplia gama de condiciones de iluminación. Por ejemplo, con luz solar brillante, la impresión de esta página refleja considerablemente más luz en el ojo que con luz ambiente. De hecho, la *impresión* refleja más luz con luz solar que el *papel* con luz ambiente; no obstante, la impresión se sigue viendo negra y la página blanca, tanto en el interior como en el exterior.

Al igual que el mecanismo responsable de generar la respuesta de centro "encendido" y centro "apagado", los alrededores antagónicos de las células ganglionares son un producto de las interacciones que se desarrollan en las primeras etapas del procesamiento retiniano (fig. 10-19). Se considera que gran parte del antagonismo surge a través de conexiones laterales establecidas por las células horizontales y las terminaciones del receptor. Las células horizontales reciben aferencias sinápticas de las terminaciones del fotorreceptor y están ligadas por uniones en brecha con una amplia red de otras células horizontales distribuidas en una amplia área de la superficie retiniana. En consecuencia, la actividad de las células horizontales refleja niveles de iluminación en un área amplia de la retina. Aunque los detalles de sus acciones no están claros por completo, se considera que las células horizontales ejercen su influencia mediante la liberación del neurotransmisor directamente en las terminaciones del fotorreceptor, para regular la cantidad de transmisor que los fotorreceptores liberan en las dendritas de las células bipolares.

La liberación de glutamato desde las terminaciones de los fotorreceptores tiene un efecto despolarizante sobre las células horizontales (sinapsis conservadora de signo), mientras que el transmisor liberado desde las células horizontales (GABA) tiene una influencia hiperpolarizante sobre las terminaciones de los fotorreceptores (sinapsis inversora de signo) (fig. 10-19A). En consecuencia, el efecto neto de las aferencias desde la red de células horizontales es oponerse a los cambios en el potencial de membrana del fotorreceptor inducidos por acontecimientos de fototransducción en el segmento externo. En la figura 10-19 se muestra de qué modo estos acontecimientos conducen a la supresión en los alrededores de una célula ganglionar de centro "encendido". Un punto de luz pequeño centrado sobre un fotorreceptor, que aporta aferencias al centro del campo receptivo de la célula ganglionar, produce una fuerte respuesta hiperpolarizante en el fotorreceptor. En estas condiciones, los cambios en el potencial de membrana de las células horizontales que hacen sinapsis con la terminación del fotorreceptor son relativamente pequeños, y la respuesta de éste a la luz está determinada en gran parte por su cascada de fototransducción (fig. 10-19B). Sin embargo, con el agregado de la luz en los alrededores, el impacto de la red de células horizontales se vuelve significativamente mayor; la reducción inducida por la luz de la liberación de glutamato desde los fotorreceptores en los alrededores conduce a una fuerte hiperpolarización de las células horizontales, cuyas prolongaciones convergen sobre la terminación del fotorreceptor en el centro del campo receptivo. La reducción de la liberación de GABA desde las células horizontales, tiene un efec-

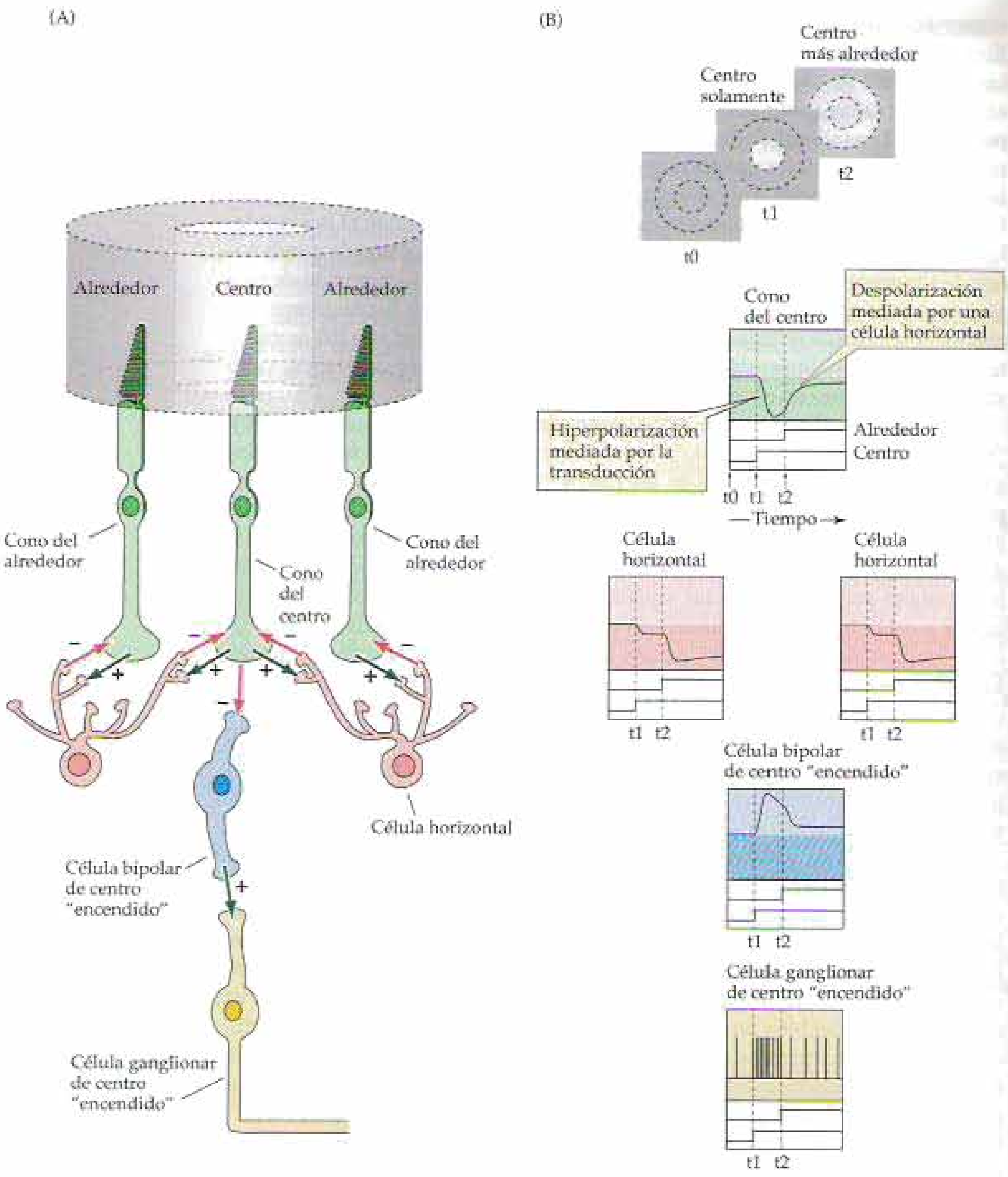

(A)
Alrededor
Centro
Alrededor
Cono del alrededor
Cono del centro
Cono del alrededor
–
+
–
+
+
–
+
–
–
Célula horizontal
Célula bipolar de centro "encendido"
+
Célula ganglionar de centro "encendido"
(B)
Centro más alrededor
Centro solamente
t0
t1
t2
Cono del centro
Despolarización mediada por una célula horizontal
Hiperpolarización mediada por la transducción
Alrededor
Centro
t0 t1 t2
—Tiempo→
Célula horizontal
t1 t2
Célula horizontal
t1 t2
Célula bipolar de centro "encendido"
t1 t2
Célula ganglionar de centro "encendido"
t1 t2

Fig. 10-19. Circuito responsable de los alrededores del campo receptivo de una célula ganglionar retiniana de centro "encendido". **A.** Anatomía funcional de las aferencias de las células horizontales responsables del antagonismo del alrededor. Un signo "+" indica una sinapsis conservadora de signo; un signo "–" representa una sinapsis inversora de signo. **B.** Respuestas de distintos tipos celulares a la presentación de un punto de luz en el centro del campo receptivo (t1) seguidas por el agregado de estimulación luminosa en los alrededores (t2). La estimulación luminosa de los alrededores conduce a la hiperpolarización de las células horizontales y a una disminución en la liberación del transmisor inhibidor (GABA) en las terminaciones de los fotorreceptores. El efecto neto es despolarizar la terminación del cono del centro, lo que supera gran parte de la hiperpolarización inducida por la cascada de transducción en el segmento externo del cono del centro.

to despolarizante sobre el potencial de membrana del fotorreceptor central, lo que reduce la respuesta evocada por la luz y termina por disminuir la frecuencia de descarga de la célula ganglionar de centro "encendido".

Por lo tanto, aun en las primeras etapas del procesamiento visual, las señales neurales no representan la cantidad absoluta de fotones que son capturados por los receptores, sino más bien la intensidad relativa de la estimulación (en cuánto difiere el nivel de corriente de estimulación de los niveles ambientales). Aunque puede parecer que las acciones de las células horizontales disminuyen la sensibilidad de la retina, desempeñan un papel crítico al permitir aplicar el rango completo de respuesta eléctrica (de alrededor de 30 mV) del fotorreceptor al rango limitado de intensidades del estímulo que se presentan en cualquier momento dado. Los mecanismos de adaptación de la red descritos aquí funcionan junto con mecanismos celulares en los segmentos externos del receptor que regulan la sensibilidad de la cascada de la fototransducción en diferentes niveles de luz. En conjunto, permiten que los circuitos retinianos transmitan los aspectos más sobresalientes de los cambios de luminancia a las etapas centrales del sistema visual descritas en el capítulo siguiente.

Resumen

La luz que cae sobre los fotorreceptores es transformada por el circuito retiniano en un patrón de potenciales de acción que los axones de las células ganglionares transmiten hasta los centros visuales del encéfalo. Este proceso comienza con la fototransducción, una cascada bioquímica que finalmente regula la apertura y el cierre de los canales iónicos en la membrana del segmento externo de los fotorreceptores, y así la cantidad de neurotransmisor que libera el fotorreceptor. Dos sistemas de fotorreceptores (bastones y conos) permiten que el sistema visual cubra las demandas conflictivas de alta sensibilidad y alta agudeza, respectivamente. Las células ganglionares de la retina operan en forma muy diferente de las células de los fotorreceptores. La disposición centro-alrededor de los campos receptivos de las células ganglionares torna a estas neuronas en particular sensibles al contraste de luminancia y relativamente poco sensibles al nivel global de iluminación. También permite que la retina se adapte, de modo que pueda responder con eficcia a la gama enorme de intensidades de iluminación del mundo. La organización subyacente es generada por las interacciones sinápticas entre fotorreceptores, células horizontales y células bipolares en la capa plexiforme externa. Por lo tanto, la señal enviada hasta los centros visuales en el encéfalo ya está en gran medida procesada cuando abandona la retina, lo que destaca los aspectos de la escena visual que transmiten la mayor parte de la información.

Lecturas adicionales

Revisiones

Arshavsky, V. Y., T. D. Lamb y E. N. Pugh (h.) (2002) G proteins and phototransduction. Annu. Rev. Physiol. 64: 153-187.

Burns, M. E. y D. A. Baylor (2001) Activation, deactivation, and adaptation in vertebrate photoreceptor cells. Annu. Rev. Neurosci. 24: 779-805.

Nathans, J. (1987) Molecular biology of visual pigments. Annu. Rev. Neurosci. 10: 163-194.

Schnapf, J. L. y D. A. Baylor (1987) How photoreceptor cells respond to light. Sci. Amer. 256 (abril): 40-47.

Sterling, P. (1990) Retina. In *The Synaptic Organization of the Brain*, G. M. Shepherd (ed.). New York: Oxford University Press, pp. 170-213.

Stryer, L. (1986) Cyclic GMP cascade of vision. Annu. Rev. Neurosci. 9: 87-119.

Artículos originales importantes

Baylor, D. A., M. G. F. Fuores y P. M. O'bryan (1971) Receptive fields of cones in the retina of the turtle. J. Physiol. (Lond.) 214: 265-294.

Dowling, J. E. y F. S. Werblin (1969) Organization of the retina of the mud puppy, *Necturus maculosus*. I. Synaptic structure. J. Neurophysiol. 32: 315-338.

Enroth-Cugell, C. y R. M. Shapley (1973) Adaptation and dynamics of cat retinal ganglion cells. J. Physiol. 233: 271-309.

Fasenko, E. E., S. S. Kolesnikov y A. L. Lyubarsky (1985) Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. Nature 313: 310-313.

Kuffler, S. W. (1953) Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J. Neurophysiol. 16: 37-68.

Nathans, J., D. Thomas y D. S. Hogness (1986) Molecular genetics of human color vision: The genes encoding blue, green and red pigments. Science 232: 193-202.

Nathans, J., T. P. Piantanida, R. Eddy, T. B. Shows y D. S. Hogness (1986, Molecular genetics of inherited variation in human color vision. Science 232: 203-210.

Schiller, P. H., J. H. Sandell y J. H. R. Maunsell (1986) Functions of the "on" and "off" channels of the visual system. Nature 322: 824-825.

Werblin, F. S. y J. E. Dowling (1969) Organization of the retina of the mud puppy. *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. J. Neurophysiol. 32: 339-354.

Libros

Barlow, H. B. y J. D. Mollon (1982) *The Senses*. London: Cambridge University Press.

Dowling, J. E. (1987) *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Cambridge, MA: Belknap Press.

Fain, G. L. (2003) *Sensory Transduction*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Hart, W. M. J. (ed.) (1992) *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*, 9ª ed. St. Louis, MO: Mosby Year Book.

Helmholtz, H. L. F. Von (1924) *Helmholtz's Treatise on Physiological Optics*. Vol. I-III. Transl. from the Third German Edition by J. P. C. Southall. Menasha, WI: George Banta Publishing Company.

Hogan, M. J., J. A. Alvarado y J. E. Wedell (1971) *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. Philadelphia: Saunders.

Hubel, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision*. Scientific American Library Series. New York: W. H. Freeman.

Hurvich, L. (1981) *Color Vision*. Sunderland MA: Sinauer Associates. pp. 180-194.

Ogle, K. N. (1964) *Researches in Binocular Vision*. Hafner: New York.

Oyster, C. (1999) *The Human Eye: Structure and Function*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

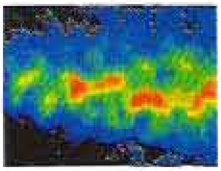
Polyak, S. (1957) *The Vertebrate Visual System*. Chicago: The University of Chicago Press.

Rodieck, R. W. (1973) *The Vertebrate Retina*. San Francisco: W. H. Freeman.

Rodieck, R. W. (1998) *First Steps in Seeing*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Wandell, B. A. (1995) *Foundations of Vision*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Capítulo 11



Vías visuales centrales

Aspectos generales

La información proporcionada por la retina inicia interacciones entre numerosas subdivisiones del encéfalo que finalmente conducen a la percepción consciente de la escena visual, al mismo tiempo que estimulan reflejos más convencionales, como adaptar el tamaño de la pupila, dirigir los ojos hacia blancos de interés y regular conductas homeostáticas ligadas al ciclo día/noche. Las vías y las estructuras que median estas distintas funciones son necesariamente diversas. De ellas, la vía visual primaria, desde la retina hasta el núcleo geniculado dorsolateral en el tálamo y hasta la corteza visual primaria, es el componente del sistema visual más importante y por cierto el que mejor se ha estudiado. Las diferentes clases de neuronas en estas vías codifican la variedad de información visual –luminancia, diferencias espectrales, orientación y movimiento– que finalmente vemos. El procesamiento en paralelo de las diferentes categorías de información visual continúa en las vías corticales que se extienden más allá de la corteza visual primaria, que aporta distintas áreas visuales en los lóbulos occipital, parietal y temporal. Las áreas visuales del lóbulo temporal participan en primer término en el reconocimiento de los objetos, mientras que las del lóbulo parietal están vinculadas con el movimiento. La visión normal depende de la integración de la información en todas estas áreas corticales. Los procesos que subyacen a la percepción visual no se conocen y aún constituyen un desafío central para la neurociencia moderna.

Proyecciones centrales de las células ganglionares de la retina

Los axones de las células ganglionares abandonan la retina a través de una región circular en su porción nasal llamada **disco óptico** (o papila óptica), donde se reúnen para formar el **nervio óptico**. Esta región de la retina no contiene fotorreceptores y, dado que es insensible a la luz, produce el fenómeno perceptual conocido como **punto ciego** (recuadro A). El disco óptico se identifica con facilidad como un área circular blancuzca cuando se examina la retina con un oftalmoscopio; también se reconoce como el sitio desde el que ingresan en el ojo la arteria o las venas oftálmicas (o lo abandonan) (fig. 11-1). Además de constituir un punto retiniano manifiesto, el aspecto del disco óptico puede ser una medida útil de la presión intracraneal. El espacio subaracnoideo que rodea al nervio óptico es continuo con el del encéfalo; en consecuencia, el aumento de la presión intracraneal –un signo de problemas neurológicos graves como una lesión ocupante– pueden detectarse como un *edema de papila*, una tumefacción del disco óptico.

Los axones del nervio óptico realizan un recorrido recto hasta el **quiasma óptico** en la base del diencéfalo. En los seres humanos alrededor del 60% de estas fibras cruza en el quiasma, mientras que el otro 40% continúa hasta

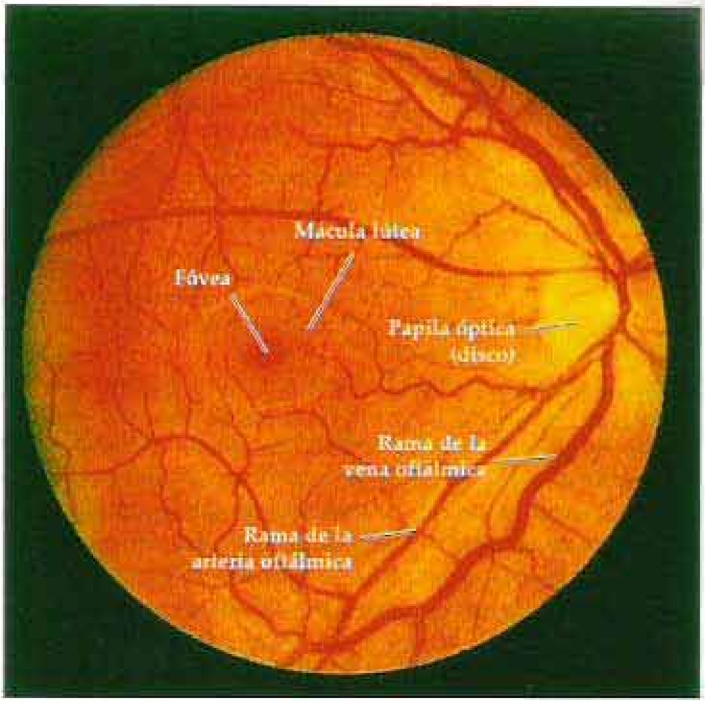


Fig. 11-1. Superficie retiniana del ojo izquierdo, visualizada por un oftalmoscopio. La papila óptica es la región donde los axones de las células ganglionares abandonan la retina para formar el nervio óptico; también se caracteriza por la entrada y la salida, de las arterias y las venas oftálmicas, respectivamente, que irrigan la retina. La mácula lútea se puede observar como un área distinta en el centro del eje óptico (la papila óptica se localiza hacia la región nasal); la mácula es la región de la retina de mayor agudeza visual. La fóvea es una depresión o fosita de alrededor de 1,5 mm de diámetro localizada en el centro de la mácula (véase cap. 10).

puntos diana en el tálamo y el mesencéfalo del mismo lado. Una vez pasado el quiasma, los axones de las células ganglionares a cada lado forman el tracto óptico. Por lo tanto, el **tracto óptico**, al contrario del nervio óptico, contiene fibras de *ambos* ojos. El entrecruzamiento (decusación) parcial de los axones de las células ganglionares en el quiasma óptico permite procesar la información de los puntos correspondientes de ambas retinas aproximadamente en el mismo sitio cortical de cada hemisferio, un tema importante que se examinará más en detalle en la sección siguiente.

Los axones de las células ganglionares en el tracto óptico alcanzan algunas estructuras en el diencéfalo y el mesencéfalo (fig. 11-2). La estructura diana principal del diencéfalo es el **núcleo geniculado dorsolateral** del tálamo. Las neuronas del núcleo geniculado lateral, al igual que sus análogas en los relevos talámicos de otros sistemas sensitivos, envían sus axones a la corteza cerebral a través de la cápsula interna. Estos axones atraviesan una porción de la cápsula interna llamada **radiación óptica** y terminan en la **corteza visual primaria**, o **corteza estriada** (también llamada **área 17 de Brodman** o **V1**), que se ubica principalmente a lo largo de la cisura calcarina en el lóbulo occipital. La **vía retinogeniculoestriada** o **vía visual primaria**, transmite información esencial para la mayor parte de lo que se considera la visión. Por lo tanto, cualquier daño a lo largo de esta vía produce un deterioro visual grave.

Una segunda estructura diana importante de los axones de las células ganglionares es un conjunto de neuronas que se ubica entre el tálamo y el mesencéfalo en un área conocida como **región pretectal**. Aunque pequeña en tamaño en comparación con el núcleo geniculado lateral, la región pretectal es en particular importante como centro coordinador para el **reflejo fotomotor** (esto es, la reducción en el diámetro de la pupila que ocurre cuando la retina recibe una cantidad de luz suficiente) (fig. 11-3). El componente inicial de la vía del reflejo fotomotor es una proyección bilateral desde la retina hasta la región

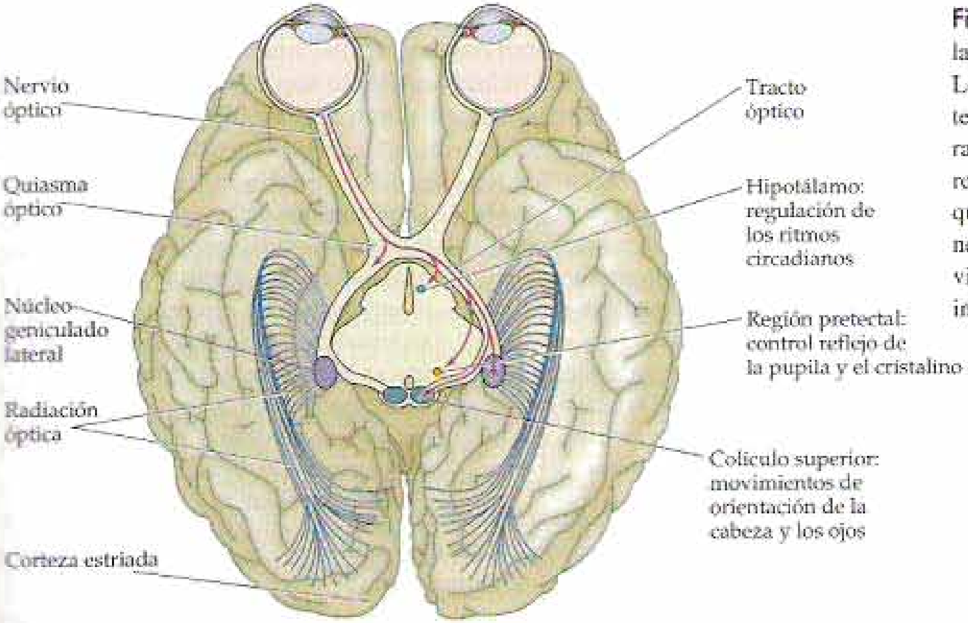
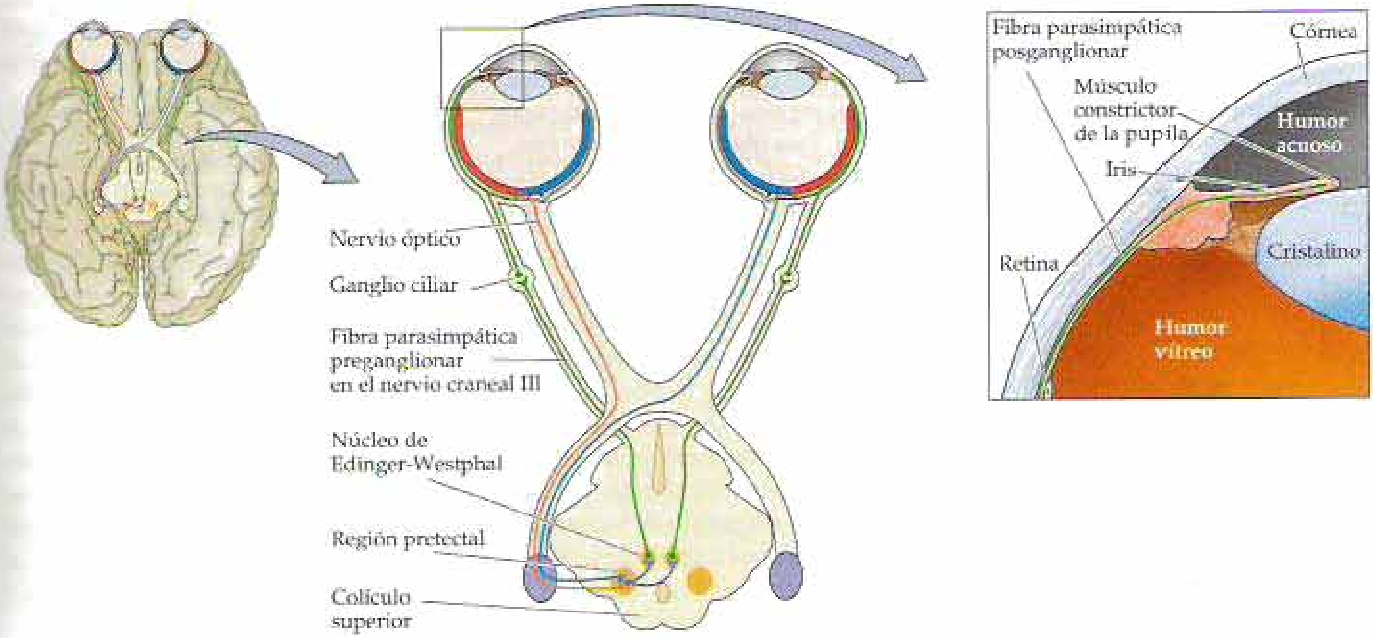

Nervio óptico
Quiasma óptico
Núcleo geniculado lateral
Radiación óptica
Corteza estriada
Tracto óptico
Hipotálamo: regulación de los ritmos circadianos
Región pretectal: control reflejo de la pupila y el cristalino
Colículo superior: movimientos de orientación de la cabeza y los ojos

Fig. 11-2. Proyecciones centrales de las células ganglionares de la retina. Los axones de las células ganglionares terminan en el núcleo geniculado lateral del tálamo, el colículo superior, la región pretectal y el hipotálamo. Para que sea claro sólo mostramos los axones que se cruzan del ojo derecho (la vista mira hacia arriba en la superficie inferior del encéfalo).

pretectal. Por su parte, las neuronas pretectales se proyectan hacia el **núcleo de Edinger-Westphal**, un grupo pequeño de células nerviosas próximas al núcleo del nervio oculomotor (nervio craneal III) en el mesencéfalo. El núcleo de Edinger-Westphal contiene neuronas parasimpáticas preganglionares que envían sus axones a través del nervio oculomotor para terminar sobre las neuronas en el ganglio ciliar (véase cap. 19). Estas neuronas inervan el músculo constrictor en el iris, que disminuye el diámetro de la pupila al activarse. Una luz que brilla conduce a un aumento de la actividad de las neuronas pretectales, lo que estimula las neuronas de Edinger-Westphal y las neuronas del ganglio ciliar que inervan, lo que ocasiona la contracción de la pupila.

Fig. 11-3. Circuito responsable del reflejo fotomotor. En esta vía se incluyen proyecciones bilaterales desde la retina hasta la región pretectal y desde la región pretectal hasta el núcleo de Edinger-Westphal. Las neuronas en el núcleo de Edinger-Westphal terminan en el ganglio ciliar y las que se encuentran en el ganglio ciliar inervan los músculos constrictores de la pupila. Obsérvese que los axones aferentes activan ambos núcleos de Edinger-Westphal a través de las neuronas de la región pretectal.


Nervio óptico
Ganglio ciliar
Fibra parasimpática preganglionar en el nervio craneal III
Núcleo de Edinger-Westphal
Región pretectal
Colículo superior
Fibra parasimpática posganglionar
Córnea
Músculo constrictor de la pupila
Humor acuoso
Iris
Cristalino
Retina
Humor vítreo

Recuadro A

El punto ciego

Es lógico suponer que un defecto del campo visual (denominado *escotoma*), resultado del daño de la retina o de las vías visuales centrales, es obvio para el individuo que lo presenta. Sin embargo, cuando el déficit alcanza una región periférica del campo visual, a menudo un escotoma pasa inadvertido hasta que se produce un accidente automovilístico u otro contratiempo que pone en evidencia de forma muy dramática la pérdida sensorial. De hecho, todos tenemos un escotoma fisiológico del que somos bastante inconscientes, el denominado "punto ciego". Se trata de una brecha considerable en cada uno de nuestros campos visuales monoculares que corresponde a la localización de la papila óptica, la región de la retina sin receptores donde el nervio óptico abandona el ojo (véase fig. 11-1).

Para encontrar el "punto ciego" del ojo derecho, cierre el ojo izquierdo y fije la vista sobre la X que mostramos a continuación, manteniendo el libro alejado aproximadamente 30-40 centímetros. Ahora tome un lápiz con su mano derecha y sin romper la fijación, muévalo lentamente hacia la X desde el lado derecho de la página. En algún punto, el extremo del lápiz (en realidad la totalidad del extremo del lápiz) desaparecerá; marque ese punto y siga moviendo el lápiz hacia la izquierda hasta que el extremo vuelva a aparecer; entonces haga otra marca. Los bordes del punto ciego a lo largo del eje vertical se pueden determinar de la misma forma, moviendo el lápiz hacia arriba y abajo de modo que su camino caiga entre las dos marcas horizontales. Para probar que la información proveniente de la región del espacio visual limitado por las marcas realmente no se percibe, coloque una moneda en el interior del área demarcada. Cuando usted fija la X con ambos ojos y luego cierra el ojo izquierdo, la moneda desaparece, un acontecimiento aparentemente mágico que asombró a la corte real francesa cuando fue comunicado por primera vez por el filósofo naturalista Edmé Mariotte en 1668.

¿Cómo es posible que no estemos conscientes de este gran defecto en el campo visual (en los casos típicos de unos 5°-8°)? La papila óptica se localiza en la retina nasal de cada ojo. Con los ojos abiertos, la información acerca de la región correspondiente del espacio visual, por supuesto, se encuentra disponible desde la retina temporal del otro ojo. No obstante, esto no explica por qué el punto ciego no se detecta con un ojo cerrado. Cuando se visualiza el mundo con un solo ojo, el sistema visual parece "llenar" la parte faltante de la escena sobre la base de la información aportada por las regiones que rodean a la papila óptica. Para observar este fenómeno, note lo que sucede cuando se coloca un lápiz o algún otro objeto a través de la representación de la papila óptica. Es asombroso, ¡el lápiz se ve completo! Si bien los registros electrofisiológicos mostraron que las neuronas en la corteza visual cuyos campos receptivos se ubican en la representación del disco óptico pueden activarse al estimular las regiones que rodean la papila óptica del ojo contralateral, lo que sugiere que el "llenado" del punto ciego se basa en mecanismos corticales que integran información proveniente de diferentes puntos en el campo visual, el mecanismo de este fenómeno notable no está claro. En el siglo XIX Herman von Helmholtz señaló que debe ser simplemente que se ignora esta parte del mundo visual y el lápiz se completa a través del punto ciego porque el resto de la escena "colapsa" a su alrededor.

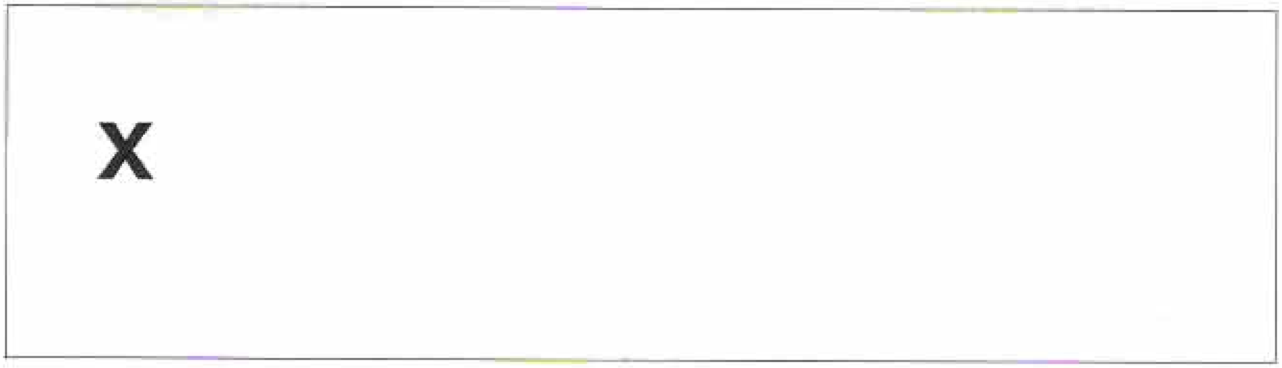
Bibliografía

FIORANI, M., M. G. P. ROSA, R. GATTASS Y C. E. ROCHA-MIRANDA (1992) Dynamic surrounds of receptive fields in striate cortex: A physiological basis for perceptual completion? Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8547-8551.

GILBERT, C. D. (1992) Horizontal integration and cortical dynamics. Neuron 9: 1-13.

RAMACHANDRAN, V. S. Y T. L. GREGORY (1991) Perceptual filling in of artificially induced scotomas in human vision. Nature 350: 699-702.

VON HELMHOLTZ, H. (1968). *Helmholtz's Treatise on Physiological Optics*, vol. I-III (Traducido de la 3ª edición en alemán publicada en 1910). J. P. C. Southall (dir.). New York: Dover Publications. Véanse pp. 204ff en vol. III.



Además de su papel normal en la regulación de la cantidad de luz que ingresa en el ojo, el reflejo pupilar proporciona una herramienta diagnóstica importante que permite que el médico evalúe la integridad del aparato sensitivo visual, el flujo de salida motor hacia los músculos pupilares y las vías centrales que median el reflejo. En condiciones normales las pupilas de ambos ojos responden en forma idéntica, cualquiera que sea el ojo estimulado; o sea, la luz en un ojo produce constricción tanto del ojo estimulado (la respuesta directa) como del no estimulado (la respuesta consensual; véase fig. 11-3). La comparación de la respuesta en ambos ojos generalmente es útil para localizar una lesión. Por ejemplo, una respuesta directa en el ojo izquierdo sin una respuesta consensual en el ojo derecho sugiere un problema con la eferencia motora hacia el ojo derecho, posiblemente como resultado del daño del nervio oculomotor o del núcleo de Edinger-Westphal en el tronco del encéfalo. La falta de respuesta (sea directa o indirecta) a la estimulación del ojo izquierdo si ambos ojos responden en forma normal a la estimulación del ojo derecho sugiere daño de las aferencias sensitivas desde el ojo izquierdo, posiblemente en la retina o el nervio óptico izquierdo.

Hay otras varias estructuras diana importantes de los axones de las células ganglionares de la retina. Una es el **núcleo supraquiasmático** del hipotálamo, un grupo pequeño de neuronas en la base del diencéfalo (véase recuadro A en el cap. 20). La **vía retinohipotalámica** es la ruta por la que los niveles de luz influyen en el amplio espectro de funciones viscerales que se relacionan con el ciclo día/noche (véanse caps. 20 y 27). Otro blanco es el colículo superior, una estructura saliente visible sobre la superficie dorsal del mesencéfalo (véase fig. 1-14). El **colículo superior** coordina los movimientos cefálicos y oculares hacia los puntos diana visuales (y de otro tipo); sus funciones se consideran en el capítulo 19.

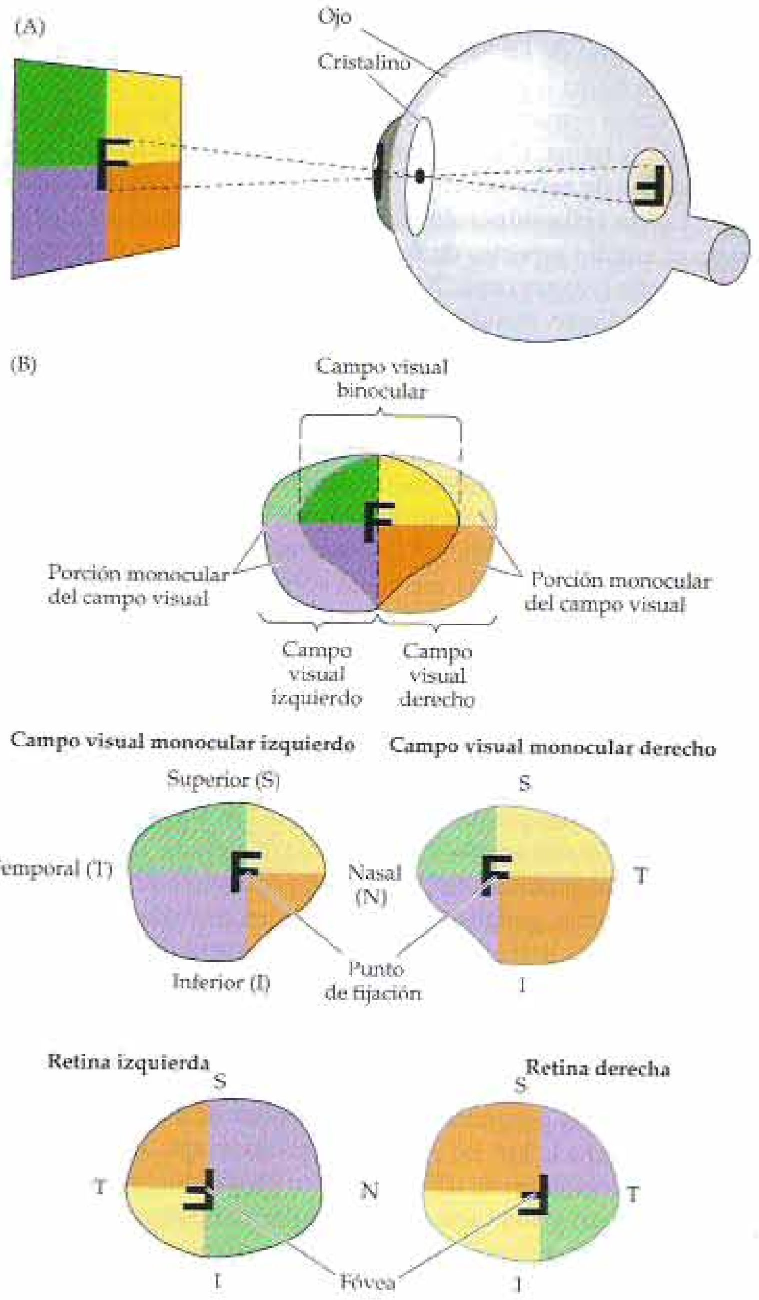
El tipo de información visual requerida en estos diferentes puntos diana retinianos para realizar las funciones es muy diferente. Leer el texto de esta página, por ejemplo, requiere un muestreo de alta resolución de la imagen retiniana, mientras que la regulación de los ritmos circadianos y la adaptación pupilar acorde requiere sólo la medición en conjunto de los cambios en los niveles de luz, y poca información o ninguna acerca de las características de la imagen. No debe sorprendernos entonces que haya diversidad de tipos de células ganglionares que aportan información apropiada a las funciones de estos diferentes puntos diana.

Las proyecciones hacia el núcleo geniculado lateral (que se describen con más detalle más adelante) nacen por lo menos en tres clases amplias de células ganglionares, cuyas propiedades de regulación son apropiadas para mediar la riqueza de la percepción visual (agudeza elevada, color, movimiento). Por el contrario, las proyecciones hacia el hipotálamo y la región pretectal se originan en las células ganglionares que carecen de estas propiedades y son muy apropiadas para detectar el flujo de luminancia. Las especializaciones retinianas responsables de construir estps distintos tipos de células ganglionares retinianas recién comienzan a identificarse; entre éstas se incluyen no sólo diferencias en las conexiones sinápticas de las células ganglionares, sino en la localización del episodio de fototransducción en sí. Al contrario de la mayoría de las células ganglionares, que dependen de los bastones y los conos para su sensibilidad a la luz, las células ganglionares que se proyectan hacia el hipotálamo y la región pretectal expresan su propio fotopigmento sensible a la luz (*melanopsina*) y son capaces de modular su respuesta a los cambios en los niveles de luz en ausencia de señales provenientes de bastones y conos.

La sensibilidad a la luz de esta clase de células ganglionares presumiblemente explica por qué se mantienen los ritmos circadianos normales en animales que perdieron por completo la visión de las formas debido a la degeneración de los fotorreceptores de bastones y conos.

Representación retinotópica del campo visual

Las relaciones espaciales entre las células ganglionares de la retina se mantienen en la mayor parte de sus estructuras diana centrales como representaciones ordenadas o "mapas" de espacio visual. La mayor parte de estas estructuras recibe información de ambos ojos, lo que requiere que estas aferencias se integren para formar un mapa coherente de puntos individuales del espacio. Como regla general, la información proveniente de la mitad izquierda del mundo visual está representada en la mitad derecha del encéfalo y viceversa.


(A)
Ojo
Cristalino
F
(B)
Campo visual binocular
F
Porción monocular del campo visual
Porción monocular del campo visual
Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
Campo visual monocular izquierdo
Campo visual monocular derecho
Superior (S)
S
Temporal (T)
Nasal (N)
T
Punto de fijación
Inferior (I)
I
Retina izquierda
Retina derecha
S
S
T
N
T
Fóvea
I
I

ig. 11-4. Proyección de los campos
isuales en las retinas izquierda y dere-
ha. **A.** Proyección de una imagen en la
uperficie de la retina. El pasaje de los
ayos luminosos a través de la pupila
el ojo produce imágenes invertidas e
tercambiadas izquierda/derecha sobre
a superficie retiniana. **B.** Cuadrantes re-
inianos y su relación con la organiza-
ión de los campos visuales monocula-
es y binoculares, según se visualizan
esde la superficie dorsal de los ojos.
as líneas verticales y horizontales tra-
adas a través del centro de la fóvea de-
nen los cuadrantes retinianos (parte in-
erior). Líneas comparables trazadas a
avés del punto de fijación definen los
uadrantes del campo visual (centro).
a codificación de color ilustra los cua-
rantes retinianos y campimétricos co-
espondientes. En la parte superior se
uestra la superposición de los dos
ampos visuales monoculares.

El conocimiento de la base neural para la disposición apropiada de las aferencias provenientes de ambos ojos requiere considerar cómo se proyectan las imágenes en las dos retinas, y el destino central de las células ganglionares localizadas en diferentes partes de la retina. Cada ojo observa un sector del espacio visual que define su **campo visual** (fig. 11-4A). A los fines descriptivos, cada retina y el espacio visual correspondiente están divididos en cuadrantes. En este esquema la superficie de la retina está subdividida por líneas verticales y horizontales que se cruzan en el centro de la fóvea (fig. 11-4B). La línea vertical secciona la retina en las **divisiones nasal** y **temporal**, y la línea horizontal lo hace en las **divisiones superior** e **inferior**. Las líneas verticales y horizontales correspondientes en el espacio visual (también llamadas meridianos) se cruzan en el **punto de fijación** (aquel en el cual el espacio visual cae sobre la fóvea) y definen los cuadrantes del campo visual. El entrecruzamiento de los rayos de luz que divergen desde diferentes puntos sobre un objeto en la pupila hace que las imágenes de los objetos en el campo visual se inviertan y permuten de izquierda a derecha sobre la superficie retiniana. En consecuencia, los objetos que se encuentran en la porción tempo-

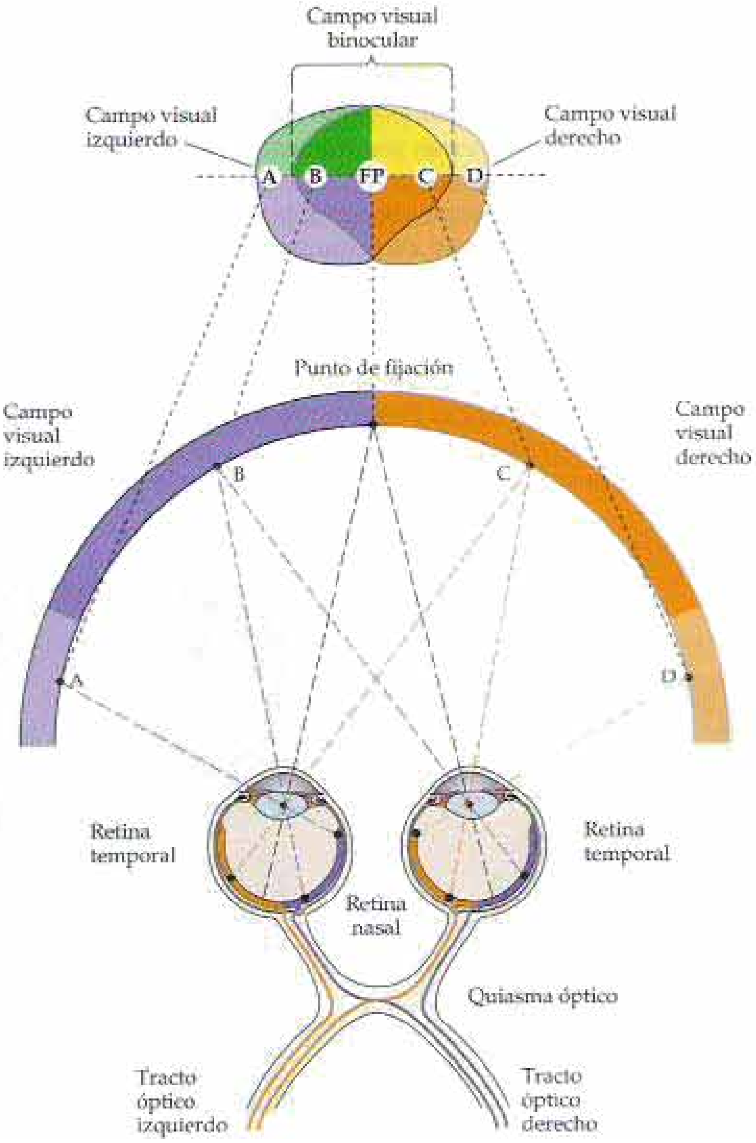

Campo visual binocular
Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
A
B
FP
C
D
Punto de fijación
Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
B
C
A
D
Retina temporal
Retina temporal
Retina nasal
Quiasma óptico
Tracto óptico izquierdo
Tracto óptico derecho

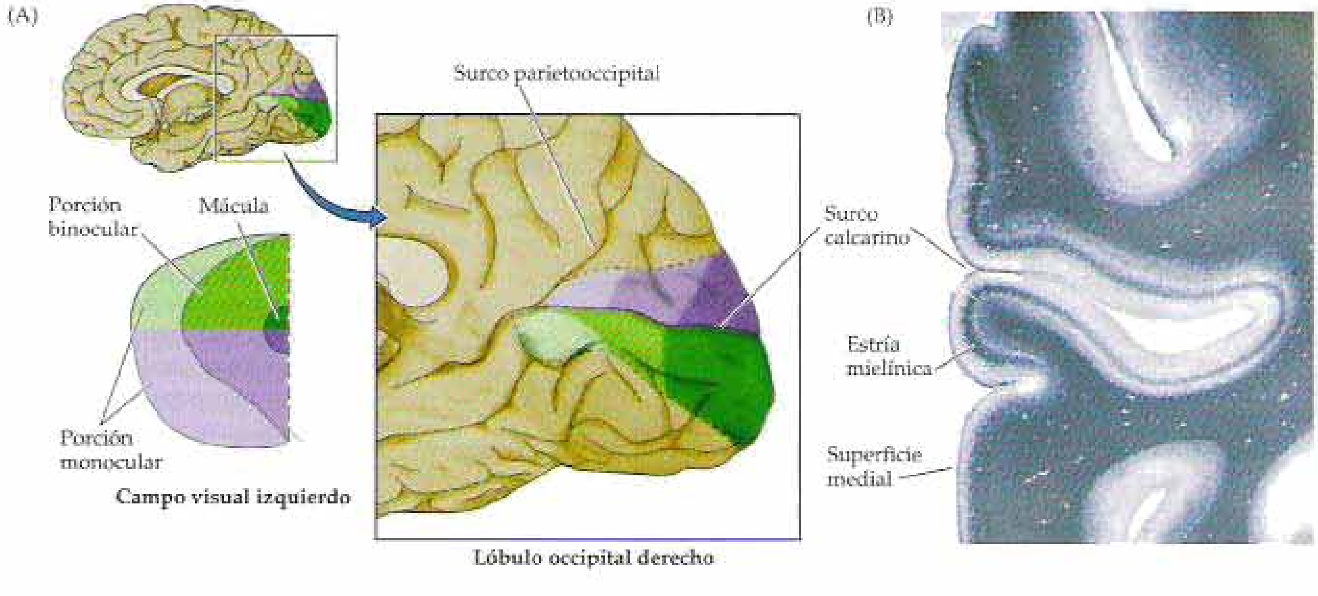
Fig. 11-5. Proyección del campo visual binocular en las dos retinas y su relación con el entrecruzamiento de las fibras en el quiasma óptico. Los puntos en la porción binocular del campo visual izquierdo (**B**) caen sobre la retina nasal del ojo izquierdo y la retina temporal del derecho. Los puntos en la porción binocular del campo visual derecho (**C**) caen sobre la retina nasal del ojo derecho y la retina temporal del ojo izquierdo. Los puntos que se localizan en las porciones monoculares de los campos visuales izquierdo y derecho (**A** y **D**) caen sobre las retinas nasales izquierda y derecha, respectivamente. Los axones de las células ganglionares en la retina nasal cruzan en el quiasma óptico, mientras que los provenientes de la retina temporal no lo hacen. En consecuencia, la información desde el campo visual izquierdo se transmite en el tracto óptico derecho, y la información desde el campo visual derecho se transmite en el tracto óptico izquierdo.

ral del campo visual son observados por la porción nasal de la retina, y los objetos sobre la porción superior son observados por la porción inferior de la retina. (Para comprender la figura 11-4B puede ser útil imaginarse que usted está mirando las superficies dorsales de las retinas, con los campos visuales correspondientes proyectados en ellas.)

Con los dos ojos abiertos, ambas fóveas suelen alinearse con un punto diana único en el espacio visual, lo que hace que los campos visuales de ambos ojos se superpongan ampliamente (véanse figs. 11-4B y 11-5). El **campo binocular** de visión presenta dos hemicampos visuales simétricos (izquierda y derecha). El hemicampo binocular izquierdo involucra el campo visual nasal del ojo derecho y el campo visual temporal del ojo izquierdo; el hemicampo derecho implica el campo visual temporal del ojo derecho y el campo visual nasal del ojo izquierdo. Los campos visuales temporales son más extensos que los nasales, lo que refleja el tamaño de las retinas nasal y temporal, respectivamente. En consecuencia, la visión en la periferia del campo visual es estrictamente monocular, mediada por la porción más medial de la retina nasal. La mayor parte del resto del campo de visión puede ser observada por ambos ojos; esto es, los puntos individuales en el espacio visual se ubican en el campo visual nasal de un ojo y el campo visual temporal del otro. No obstante, vale la pena señalar que la forma del rostro y la nariz tienen impacto en la extensión de esta región de visión binocular. En particular, los campos visuales nasales inferiores son menos extensos que los superiores, y por lo tanto el campo visual binocular es más pequeño en el campo visual inferior que en el superior (véase fig. 11-4B).

Las células ganglionares que se ubican en la división nasal de cada retina dan origen a axones que se cruzan en el quiasma óptico, mientras que aquellas ubicadas en la retina temporal dan origen a axones que se mantienen del mismo lado (véase fig. 11-5). El límite (o línea de decusación) entre las células ganglionares que se proyectan en sentido contralateral y homolateral es una línea que pasa a través del centro de la fóvea y define el borde entre las hemirretinas nasal y temporal. Las imágenes de los objetos en el hemicampo nasal izquierdo (como el punto B de la fig. 11-5) caen sobre la retina nasal del ojo izquierdo y la retina temporal del ojo derecho, y los axones de las cé-

Fig. 11-6. Organización visuotópica de la corteza estriada en el lóbulo occipital derecho, como se observa en la vista mediosagital. **A.** La corteza visual primaria ocupa una porción grande del lóbulo occipital. El área de visión central (la fóvea) está representada sobre una parte desproporcionadamente grande de la porción caudal del lóbulo, mientras que la visión periférica está representada sobre una localización más anterior. El campo visual superior está representado por debajo del surco calcarino, y el inferior por encima de éste. **B.** Microfotografía de un corte coronal de la corteza estriada humana, que muestra la banda mielínica característica o estría, que brinda su nombre a esta región de la corteza. El surco calcarino está indicado sobre la superficie medial del lóbulo occipital. (B, cortesía de T. Andrews y D. Purves.)



lulas ganglionares en estas regiones de las dos retinas se proyectan a través del tracto óptico derecho. Los objetos en el hemicampo visual derecho (como el punto C de la figura 11-5) caen sobre la retina nasal del ojo derecho y la retina temporal del ojo izquierdo; los axones de las células ganglionares en estas regiones se proyectan a través del tracto óptico izquierdo. Como ya mencionamos, los objetos en las porciones monoculares de los hemicampos visuales (puntos A y D de la figura 11-5) son vistos sólo por la retina nasal extrema de cada ojo; los axones de las células ganglionares en estas regiones (al igual que el resto de la retina nasal) se encuentran en el tracto óptico contralateral. Por lo tanto, al contrario del nervio óptico, el tracto óptico contiene los axones de las células ganglionares que se originan en ambos ojos y representan el campo contralateral de visión.

Los axones del tracto óptico terminan en forma ordenada en sus estructuras diana y generan así mapas bien ordenados del hemicampo contralateral. Para la vía visual primaria, el mapa del hemicampo contralateral establecido en el núcleo geniculado lateral se mantiene en las proyecciones del núcleo geniculado lateral hasta la corteza estriada (fig. 11-6). Por lo tanto, la fóvea está representada en la parte posterior de la corteza estriada, mientras que las regiones más periféricas de la retina están representadas en partes progresivamente más anteriores de la corteza estriada. El campo visual superior está representado por debajo del surco calcarino, y el campo visual inferior por encima de él. Como en el caso del sistema somatosensitivo, la cantidad de área cortical dedicada a un área unitaria de la superficie sensitiva no es uniforme, sino que refleja la densidad de receptores y axones sensitivos que corresponden a la región periférica. Por lo tanto, al igual que la representación de la mano en la corteza somatosensitiva, la representación de la mácula es desproporcionadamente grande, y ocupa la mayor parte del polo caudal del lóbulo occipital.

Defectos del campo visual

Distintas patologías retinianas o más centrales que afectan la vía visual primaria pueden producir defectos del campo visual limitados a regiones particulares del espacio visual. Dado que las relaciones espaciales en las retinas se mantienen en las estructuras visuales centrales, un análisis cuidadoso de los campos visuales a menudo puede indicar el sitio de daño neurológico. Los de-

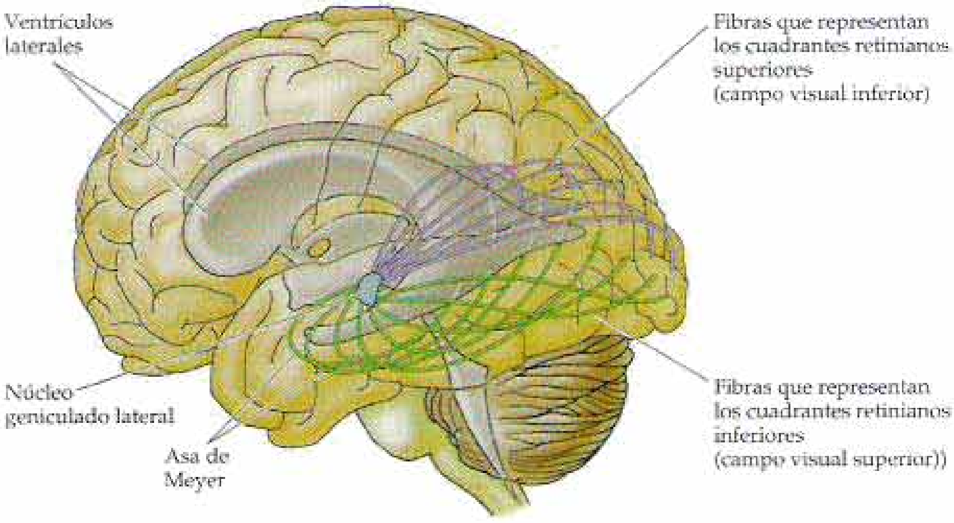

Ventrículos laterales
Fibras que representan los cuadrantes retinianos superiores (campo visual inferior)
Núcleo geniculado lateral
Asa de Meyer
Fibras que representan los cuadrantes retinianos inferiores (campo visual superior)

Fig. 11-7. Recorrido de la radiación óptica hasta la corteza estriada. Los axones que transmiten información acerca de la porción superior del campo visual giran alrededor del cuerno lateral del ventrículo en el lóbulo temporal (asa de Meyer) antes de alcanzar el lóbulo occipital. Los axones que transmiten información acerca de la porción inferior del campo visual pasan por el lóbulo parietal.

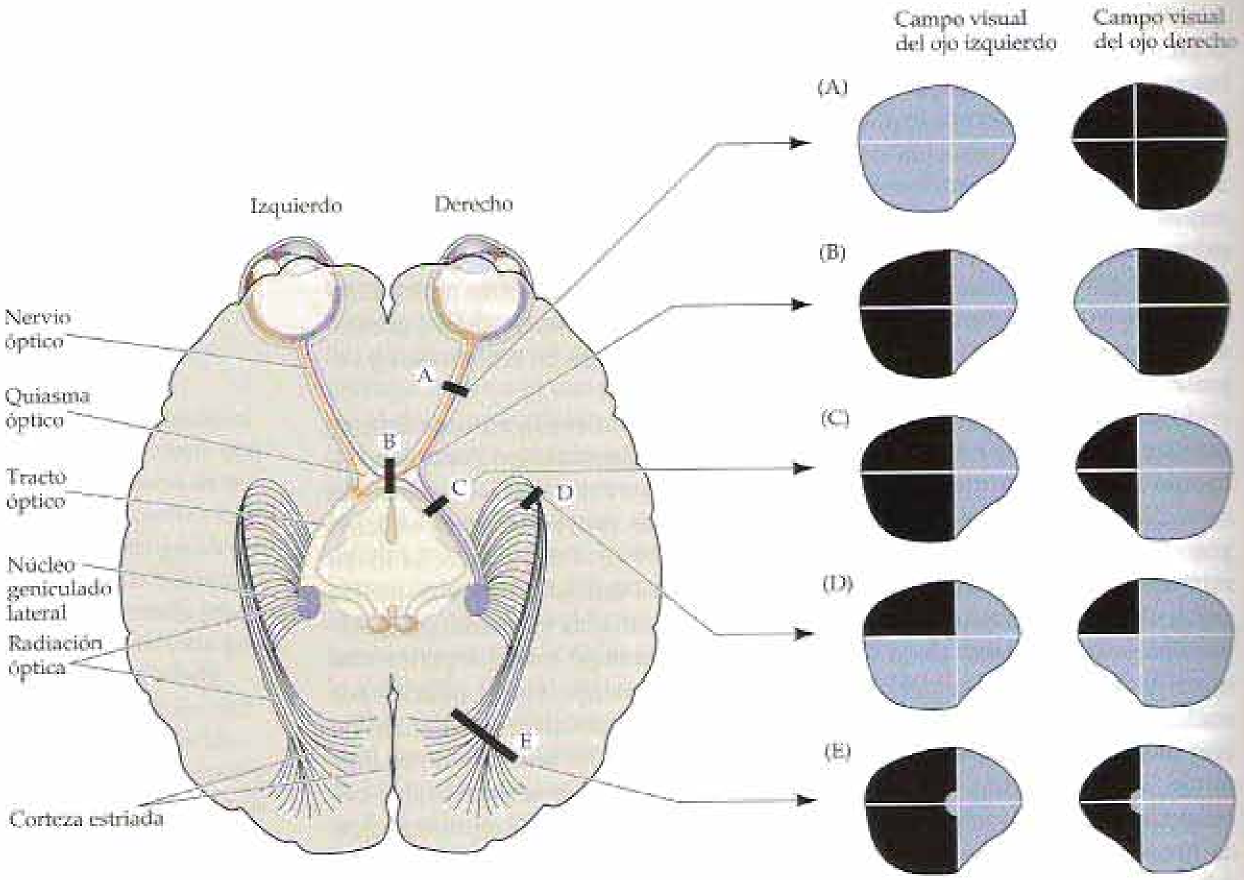


Fig. 11-8. Defectos campimétricos resultado del daño de diferentes puntos a lo largo de la vía visual primaria. El panel de la izquierda muestra la organización básica de la vía visual primaria e indica la localización de distintas lesiones. Los paneles de la derecha muestran los defectos campimétricos asociados con cada lesión. **A.** Pérdida de visión en el ojo derecho. **B.** Hemianopsia bitemporal (heterónima). **C.** Hemianopsia homónima izquierda. **D.** Cuadrantanopsia superior izquierda. **E.** Hemianopsia homónima izquierda con respeto de la mácula.

fectos relativamente grandes del campo visual se denominan **anopsias** y los más pequeños, **escotomas** (véase recuadro A). El primer término se combina con distintos prefijos para indicar la región específica del campo visual donde se perdió la visión (figs. 11-7 y 11-8).

Un daño en la retina o en uno de los nervios ópticos antes de que alcance el quiasma óptico produce una pérdida de visión limitada al ojo de origen. Por el contrario, un daño en la región del quiasma óptico –o más central– produce tipos específicos de déficit que afectan los campos visuales de ambos ojos (fig. 11-8). El compromiso de las estructuras centrales al quiasma óptico, incluido el tracto óptico, el núcleo geniculado lateral, la radiación óptica y la corteza visual, provoca deficiencias limitadas al hemicampo visual contralateral. Por ejemplo, la interrupción del tracto óptico a la derecha produce una pérdida de la visión en el campo visual izquierdo (o sea, ceguera en el campo visual temporal del ojo izquierdo y el campo visual nasal del ojo derecho). Como este daño afecta partes correspondientes del campo visual en cada ojo, hay una pérdida completa de la visión en la región afectada del campo visual bilateral, y el déficit se denomina **hemianopsia homónima** (en este caso, una hemianopsia homónima izquierda).

Por el contrario, un daño en el quiasma óptico produce un déficit del campo visual que afecta partes no correspondientes del campo visual de cada ojo. Por ejemplo, un daño en la porción media del quiasma óptico (que a menudo es resultado de tumores hipofisarios) puede afectar las fibras que se cruzan desde la retina nasal de cada ojo, dejando intactas las fibras no cruzadas desde las retinas temporales. La pérdida de visión resultante está limitada al campo visual temporal de cada ojo y se conoce como **hemianopsia bitemporal**. También se denomina **hemianopsia heterónima** para destacar que las porciones del campo visual que se pierden en cada ojo no se superponen. Los individuos con este trastorno pueden ver tanto en el campo visual izquierdo como en el derecho, siempre que ambos ojos estén abiertos. Sin embargo, toda la información proveniente de las porciones más periféricas de los campos visuales (que se ven sólo con las retinas nasales) se pierde.

El daño de las estructuras visuales centrales pocas veces es completo. En consecuencia, los déficit asociados con el daño del quiasma, el tracto óptico, la radiación óptica o la corteza visual en los casos típicos serán más limitados que los que se muestran en la figura 11-8. Esto es especialmente cierto para el daño a lo largo de la radiación óptica, que se abre en abanico debajo de los lóbulos temporal y parietal en su recorrido desde el núcleo geniculado lateral hasta la corteza estriada. Algunos de los axones de la radiación óptica van por el lóbulo temporal en su vía hacia la corteza estriada, rama denominada **asa de Meyer** (véase fig. 11-7). Ésta transporta información desde la porción superior del campo visual contralateral. Las porciones más mediales de la radiación óptica, que pasan por debajo de la corteza del lóbulo parietal, transportan información desde la porción inferior del campo visual contralateral. Un daño en ciertas partes del lóbulo temporal con afectación del asa de Meyer puede producir entonces una **cuadrantanopsia homónima** superior; un daño en la radiación óptica subyacente a la corteza parietal conduce a una cuadrantanopsia homónima inferior.

Una lesión en las estructuras visuales centrales también puede conducir a un fenómeno denominado *respeto macular*, esto es, la pérdida de visión en áreas amplias del campo visual, con excepción de la visión de la fóvea. Por lo común, el respeto macular se observa cuando existe un daño en la corteza, pero puede ser una característica del daño en cualquier sitio a lo largo de la vía visual. Si bien se ofrecieron varias explicaciones para el respeto macular, incluida la superposición en el patrón de células ganglionares cruzadas y no cruzadas que corresponden a la visión central, no está clara la base para esta conservación selectiva.

Organización funcional de la corteza estriada

De la misma forma en que Stephen Kuffler exploró las propiedades de respuesta de las células ganglionares retinianas individuales (véase cap. 10), David Hubel y Torsten Wiesel utilizaron registros con microelectrodos para examinar las propiedades de las neuronas en estructuras visuales más centrales.

Se observó que las respuestas de las neuronas del núcleo geniculado lateral eran notablemente similares a las de la retina, con una organización del campo receptivo centro-alrededor y selectividad para aumento o disminución en la luminancia. Sin embargo, los puntos pequeños de luz que eran tan eficaces para estimular las neuronas en la retina y el núcleo geniculado lateral eran en gran parte ineficaces en la corteza visual. En cambio, la mayoría de las neuronas corticales en gatos y monos respondió enérgicamente a las barras o los bordes luz-oscuridad, y sólo si estas barras se presentaban en una gama particular de orientaciones dentro del campo receptivo de la célula (fig. 11-9). Por lo tanto, las respuestas de las neuronas corticales están sincronizadas con la orientación de los bordes, de forma muy similar al modo en que los receptores de los conos están sincronizadas con la longitud de onda de luz; el pico en la curva de sincronización (orientación a la que responde más

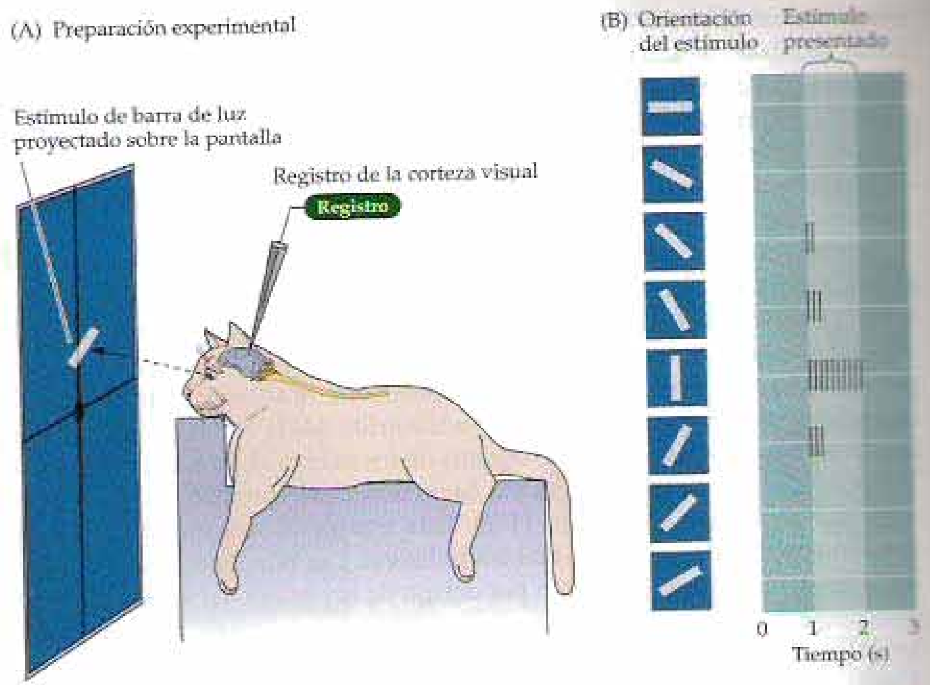

(A) Preparación experimental
Estímulo de barra de luz proyectado sobre la pantalla
Registro de la corteza visual
Registro
(B) Orientación del estímulo
Estímulo presentado
0
1
2
3
Tiempo (s)

Fig. 11-9. Las neuronas en la corteza visual primaria responden de manera selectiva a los bordes orientados. **A.** Se colocan lentes de contacto en un animal anestesiado para enfocar los ojos sobre una pantalla, donde se pueden proyectar imágenes; un electrodo extracelular registra las respuestas de las neuronas. **B.** En los casos típicos, las neuronas en la corteza visual responden enérgicamente a una barra de luz orientada en un ángulo particular y en forma débil –o no responden– a otras orientaciones.

una célula) se denomina orientación preferida de la neurona. Mediante un muestreo de las respuestas de gran cantidad de células únicas, Hubel y Wiesel demostraron que todas las orientaciones de los bordes estaban más o menos representadas por igual en la corteza visual. En consecuencia, una orientación dada en una escena visual parece estar "codificada" en la actividad de una población distinta de **neuronas selectivas para la orientación**.

Hubel y Wiesel también observaron que en el interior de una clase de neuronas que preferían la misma orientación, hay subtipos sutilmente diferentes. Por ejemplo, los campos receptivos de algunas células corticales, a las que denominaron **células simples**, estaban compuestos por zonas de respuesta "on" ("encendidas") y "off" ("apagadas") separadas espacialmente, como si los centros "on" y "off" de las células geniculadas laterales que inervaban estas neuronas, estuvieran dispuestos en bandas paralelas separadas. Otras neuronas, denominadas **células complejas**, mostraron respuestas "on" y "off" mixtas en todo el campo receptivo, como si recibieran sus aferencias de algunas células simples. Mediante un análisis más profundo se descubrieron neuronas corticales sensibles a la *longitud* de la barra de luz que se movía a través de su campo receptivo, que disminuían su frecuencia de respuesta cuando la barra excedía cierta longitud. Incluso otras células responden de manera selectiva a la *dirección* en la que se mueve un borde a través de su campo receptivo. Si bien los mecanismos responsables de generar estas respuestas selectivas todavía no se conocen del todo, hay cierta duda de que la especificidad de las propiedades de los campos receptivos de las neuronas en la corteza estriada (y más allá) desempeñe un papel importante para determinar los atributos básicos de las escenas visuales.

Otra característica que distingue las respuestas de las neuronas en la corteza estriada de aquellas en etapas anteriores en la vía visual primaria es la **binocularidad**. Si bien el núcleo geniculado lateral recibe aferencias de ambos ojos, los axones terminan en capas separadas, de modo que las neuronas geniculadas individuales son monoculares, están impulsadas por el ojo izquierdo o el derecho, pero no por ambos (fig. 11-10; véase también fig. 11-14). En algunas especies, incluida la mayoría de los primates (pero no todos), las aferencias provenientes de los ojos izquierdo y derecho se mantienen segregadas en cierto grado aun más allá del núcleo geniculado, porque los axones de las neuronas geniculadas terminan en columnas alternantes específicas del ojo en el interior de la capa cortical IV, las denominadas **columnas de dominancia ocular** (véase la sección siguiente). Más allá de este punto, las señales provenientes de ambos ojos se combinan a nivel celular. Por lo tanto, la mayoría de las neuronas corticales tiene campos receptivos binoculares, y éstos son casi idénticos, con el mismo tamaño, la misma forma, la misma orientación preferida y, aproximadamente, la misma posición en el campo visual de cada ojo.

La reunión de las aferencias de ambos ojos a nivel de la corteza estriada proporciona una base para la **estereopsia**, la sensación especial de profundidad que se origina al ver objetos cercanos con los dos ojos en lugar de uno. Dado que los dos ojos observan el mundo desde ángulos algo diferentes, los objetos que se ubican por delante o por detrás del plano de fijación se proyectan hacia puntos no correspondientes sobre las dos retinas. Para convencerse de esto, mantenga su mano con el brazo extendido y fije la vista sobre la punta de un dedo. Mantenga la fijación sobre el dedo mientras sostiene un lápiz

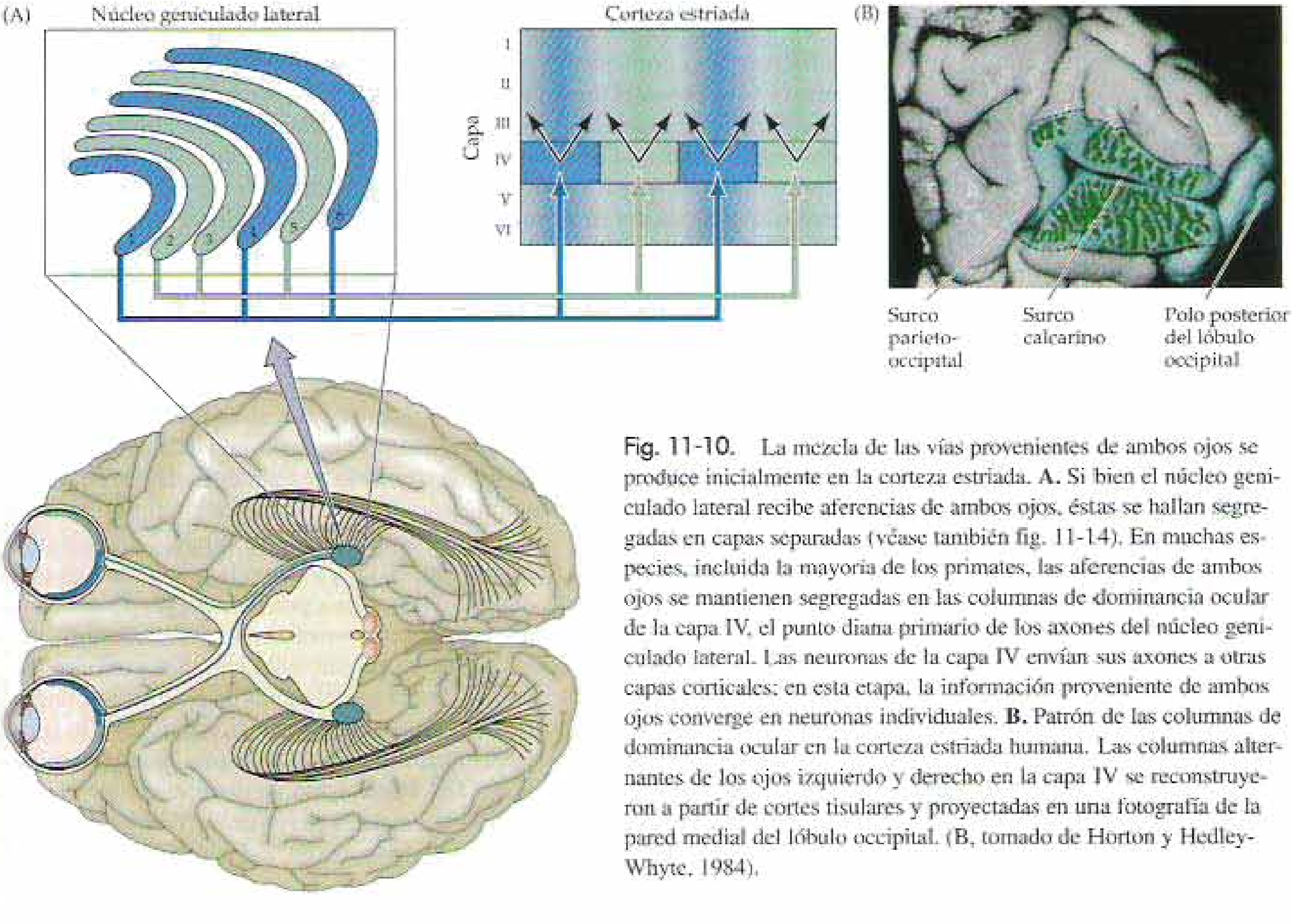


Fig. 11-10. La mezcla de las vías provenientes de ambos ojos se produce inicialmente en la corteza estriada. **A.** Si bien el núcleo geniculado lateral recibe aferencias de ambos ojos, éstas se hallan segregadas en capas separadas (véase también fig. 11-14). En muchas especies, incluida la mayoría de los primates, las aferencias de ambos ojos se mantienen segregadas en las columnas de dominancia ocular de la capa IV, el punto diana primario de los axones del núcleo geniculado lateral. Las neuronas de la capa IV envían sus axones a otras capas corticales; en esta etapa, la información proveniente de ambos ojos converge en neuronas individuales. **B.** Patrón de las columnas de dominancia ocular en la corteza estriada humana. Las columnas alternantes de los ojos izquierdo y derecho en la capa IV se reconstruyeron a partir de cortes tisulares y proyectadas en una fotografía de la pared medial del lóbulo occipital. (B, tomado de Horton y Hedley-Whyte, 1984).

en su otra mano aproximadamente a mitad de camino. En esta distancia, la imagen del lápiz cae en puntos no correspondientes sobre las dos retinas y, por lo tanto, se percibirá como dos lápices separados (fenómeno denominado visión doble, o *diplopía*). Si ahora se mueve el lápiz hacia el dedo (el punto de fijación), las dos imágenes del lápiz se fusionan y se observa un solo lápiz por delante del dedo. Por lo tanto, para una distancia pequeña a cada lado del plano de fijación, donde la disparidad entre las dos visiones del mundo sigue siendo leve, se percibe una sola imagen; asimismo, la disparidad entre las dos visiones de los objetos más cercanos o más lejanos del punto de fijación se interpreta como profundidad (fig. 11-11).

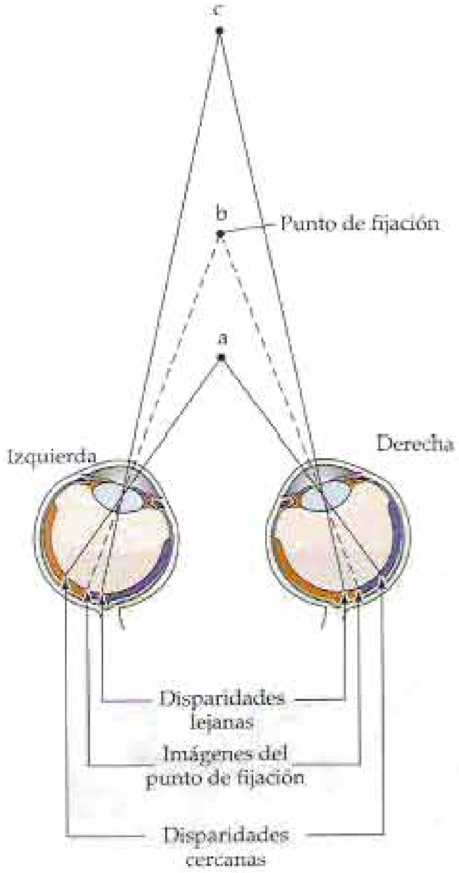


Fig. 11-11. Las disparidades binoculares por lo general se consideran la base de la estereopsia. Cuando los ojos se fijan sobre el punto b, los puntos que se localizan más allá del plano de fijación (punto c) o por delante de él (punto a) se proyectan hacia puntos no correspondientes sobre las dos retinas. Cuando estas disparidades son pequeñas, las imágenes están fusionadas y la disparidad es interpretada por el encéfalo como diferencias en profundidad. Cuando las disparidades son mayores, se desarrolla visión doble (aunque este fenómeno normal en general pasa inadvertido).

Si bien la base neurofisiológica de la estereopsia no se conoce, algunas neuronas en la corteza estriada tienen ciertas propiedades en el campo receptivo que las hace aptas para extraer información sobre la disparidad binocular. A diferencia de lo que se observa en muchas células binoculares cuyos campos receptivos monoculares toman muestras de la misma región del espacio visual, estas neuronas tienen campos monoculares que están ligeramente desplazados (o tal vez difieren en su organización interna), de modo que la célula es activada al máximo por los estímulos que caen sobre las partes no correspondientes de la retina. Algunas de estas neuronas (las denominadas **células lejanas**) descargan ante disparidades más allá del plano de fijación, mientras que otras (**células cercanas**) responden a disparidades por delante del plano de fijación. El patrón de actividad en estas clases diferentes de neuronas parece contribuir a la sensación de profundidad estereotópica (recuadro B).

Es interesante destacar que la preservación de las respuestas binoculares de las neuronas corticales depende de la actividad normal de los dos ojos durante la vida posnatal temprana. Cualquier cosa que cree un desequilibrio en la actividad de los dos ojos, por ejemplo, el enturbiamiento de un cristalino o la alineación anormal de los ojos durante el primer año de vida (estrabismo), puede reducir de manera permanente la capacidad de un ojo para impulsar las neuronas corticales y deteriorar así la posibilidad de utilizar la información binocular como indicio de profundidad. Por lo tanto, es esencial la detección y la corrección tempranas de los problemas visuales para la función visual normal en la madurez (véase cap. 23).

Organización columnar de la corteza estriada

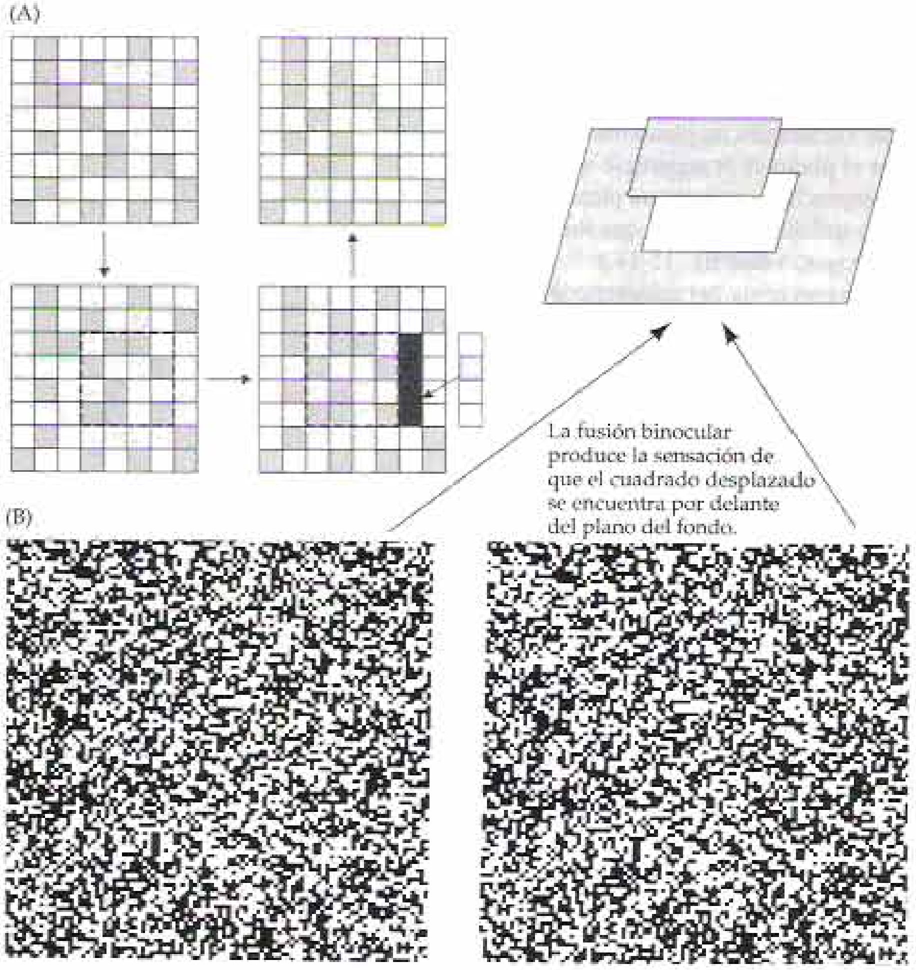
La variedad de propiedades de respuesta que muestran las neuronas corticales plantea la cuestión del modo en que las neuronas con diferentes campos receptivos están organizadas en el interior de la corteza estriada. En su mayor parte, las respuestas de las neuronas son cualitativamente similares en cualquier punto de la corteza visual primaria, pero tienden a cambiar gradualmente a través de su superficie. Por ejemplo, en relación con la orientación es muy probable que todas las neuronas halladas en una penetración perpendicular a la superficie tengan la misma preferencia de orientación, y formen una "columna" de células con propiedades de respuesta similares. Sin embargo, las columnas adyacentes por lo general tienen preferencias de orientación ligeramente distintas; la secuencia de preferencias de orientación hallada a lo largo de una penetración tangencial del electrodo cambia en forma gradual a medida que el electrodo avanza (fig. 11-12). Por lo tanto, la preferencia de orientación está representada en la corteza, de manera muy similar a la localización de los campos receptivos (recuadro C). Sin embargo, a diferencia del mapa del

Recuadro B

Estereogramas de puntos aleatorios y pasatiempos relacionados

En 1959 se obtuvo un adelanto importante en los estudios de la estereopsia, cuando Bela Julesz, que trabajaba entonces en los Bell Laboratories en Murray Hill, New Jersey, descubrió una forma ingeniosa de demostrar que la estereopsia se basa en corresponder la información observada por los dos ojos sin ningún reconocimiento previo acerca de qué objeto podría generar esa correspondencia. Julesz, un húngaro con formación de ingeniero y físico, trabajaba en el problema de cómo "romper" el camuflaje. Suponía que la capacidad del encéfalo para fusionar las imágenes ligeramente diferentes de los dos ojos para adquirir información nueva sería una ayuda para vencer el camuflaje militar. También reconocía que, si esta hipótesis era correcta, una figura oculta en un patrón aleatorio presentado a ambos ojos debía surgir cuando se desplazaba horizontalmente en la vista de un ojo o del otro un patrón por otra parte idéntico. Un desplazamiento horizontal en una dirección haría que el objeto oculto apareciera por delante del plano de fondo, mientras que un desplazamiento en la otra dirección haría que el objeto oculto apareciera en el dorso del plano. Esta figura, denominada estereograma de puntos aleatorios y el método de su creación se muestran en las figuras A y B. Las dos imágenes pueden fusionarse fácilmente, en un estereoscopio (al igual que el familiar juguete Viewmaster®), pero también pueden ser fusionadas simplemente permitiendo la divergencia ocular. La mayoría de las personas descubren que es más fácil hacerlo si imaginan que miran "a través" de la figura; después de algunos segundos, durante los cuales el encéfalo intenta comprender lo que se le está presentando, las dos imágenes se superponen y la figura oculta aparece (en este caso, un cuadrado que ocupa la porción central de la figura). El estereograma de puntos aleatorios se utilizó muchísimo en la investigación estereoscópica durante los últimos 40 años, aunque aún se discute mucho de qué modo estos estímulos originan la sensación de profundidad.

Un derivado impresionante, y extraordinariamente popular, del estereograma de puntos aleatorios es el autoestereograma (fig. C). El primero en describir la posibilidad de los autoestereogramas fue el físico británico del siglo XIX David Brewster. Mientras miraba una pared tapizada con un papel



La fusión binocular produce la sensación de que el cuadrado desplazado se encuentra por delante del plano del fondo.

Estereogramas de puntos aleatorios y autoestereogramas. **A.** Para construir un estereograma de puntos aleatorios, se crea un patrón de puntos aleatorios para ser observado por un ojo. El estímulo para el otro ojo se crea mediante la copia de la primera imagen, desplazando horizontalmente una región particular y luego llenando la brecha con una muestra aleatoria de puntos. **B.** Cuando se visualizan las imágenes derecha e izquierda simultáneamente pero en forma independiente por los dos ojos (utilizando un estereoscopio o fusionando las imágenes al converger o divergir los ojos), la región desplazada (un cuadrado) parece estar en un plano diferente de los otros puntos. (A, tomado de Wandell, 1995.)

(continúa)

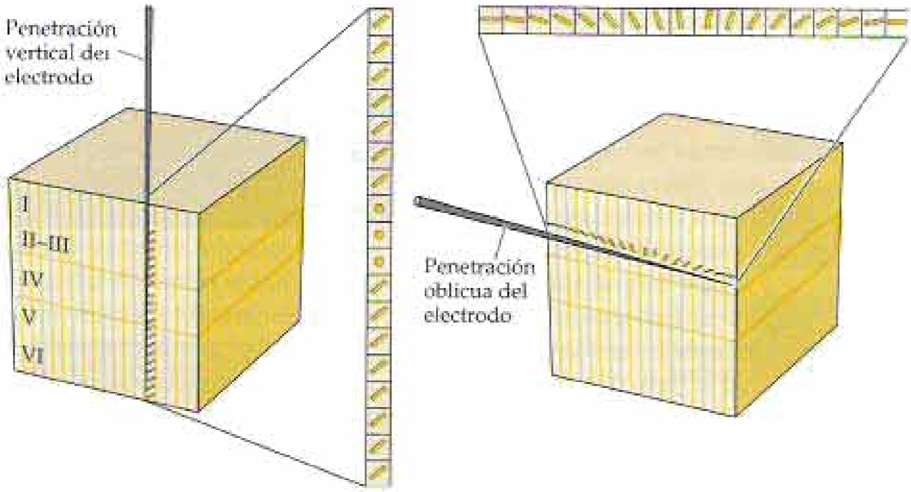

Penetración vertical del electrodo
I
II-III
IV
V
VI
Penetración oblicua del electrodo

Fig. 11-12. Organización columnar de la selectividad de orientación en la corteza estriada del mono. Las penetraciones con electrodos verticales encuentran neuronas con las mismas orientaciones preferidas, mientras que las penetraciones oblicuas muestran un cambio sistemático en la orientación a través de la superficie cortical. Los círculos indican la falta de células selectivas de orientación en la capa IV.

forma sistemática) se adapta en el interior del mapa ordenado del espacio visual porque el mapeo es relativamente grosero. Cada pequeña región del espacio visual está representada por un conjunto de neuronas cuyos campos receptivos cubren la gama completa de preferencias de orientación, y el conjunto está distribuido sobre varios milímetros de la superficie cortical.

La organización columnar de la corteza estriada es igualmente evidente en las respuestas binoculares de las neuronas corticales. Si bien la mayoría de las neuronas en la corteza estriada responde a la estimulación de ambos ojos, la potencia relativa de las aferencias de los dos ojos varía de una neurona a otra. En los extremos de esta serie continua se encuentran las neuronas que responden casi exclusivamente al ojo izquierdo o el derecho; en el centro están las que responden igualmente bien a ambos ojos. Como se observa con la preferencia de orientación, las penetraciones verticales con electrodos encuentran neuronas con una preferencia ocular similar (o **dominancia ocular**, como suele llamarse), mientras que las penetraciones tangenciales muestran desplazamientos graduales en la dominancia ocular. Y al igual que la disposición de la preferencia de orientación, se requiere un movimiento de alrededor de un milímetro a través de la superficie para muestrear el complemento total de valores de dominancia ocular (fig. 11-13). Estos desplazamientos en la dominancia ocular son resultado de la segregación ocular de las aferencias provenientes del núcleo geniculado lateral en el interior de la capa cortical IV (véase fig. 11-10).

Si bien la disposición modular de la corteza visual se reconoció por primera vez sobre la base de estas columnas de orientación y dominancia ocular, una mayor investigación mostró que otras características del estímulo, como el color, la dirección del movimiento y la frecuencia espacial también se encuentran distribuidas en patrones repetidos que se relacionan sistemáticamente entre sí (p. ej., las columnas de orientación tienden a intersecar las columnas de dominancia ocular en ángulos rectos). Por lo tanto, la corteza estriada está compuesta por unidades repetidas, o módulos, que contienen toda la maquinaria neuronal necesaria para analizar una región pequeña del espacio visual para una variedad de atributos diferentes del estímulo. Como se describió en el recuadro D del capítulo 8, algunas de las otras regiones corticales muestran una disposición columnar similar de sus circuitos de procesamiento.

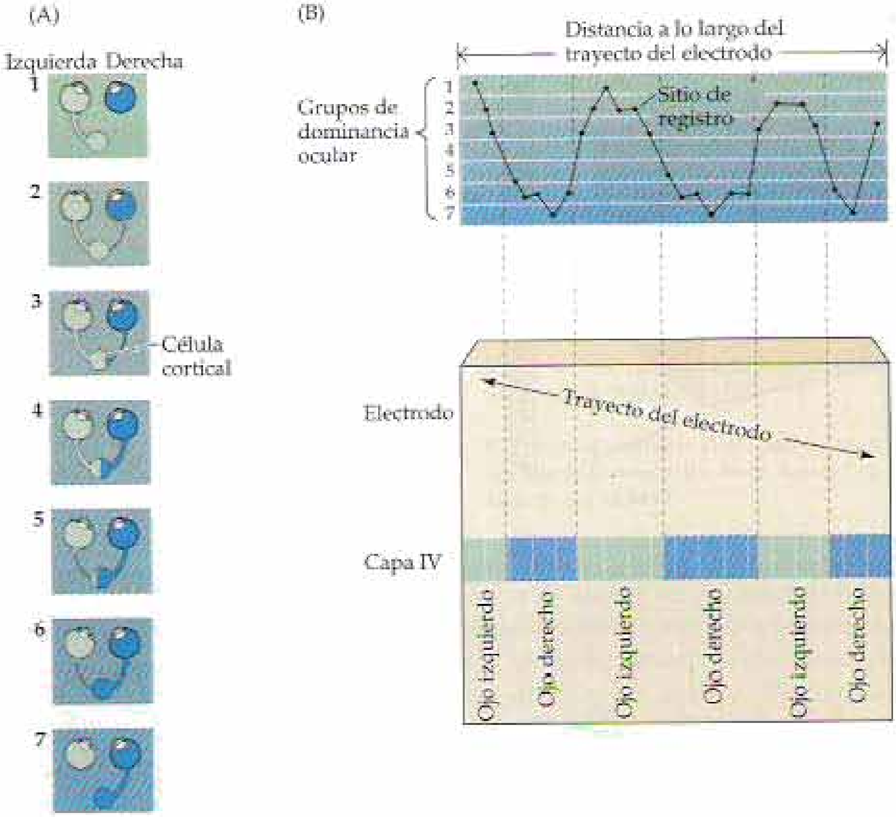

(A)
Izquierda Derecha
1
2
3
Célula cortical
4
5
6
7
(B)
Distancia a lo largo del trayecto del electrodo
Grupos de dominancia ocular
1
2
3
4
5
6
7
Sitio de registro
Electrodo
Trayecto del electrodo
Capa IV
Ojo izquierdo
Ojo derecho
Ojo izquierdo
Ojo derecho
Ojo izquierdo
Ojo derecho

Fig. 11-13. Organización columnar de la dominancia ocular. **A.** Las neuronas corticales en todas las capas varían en la potencia de su respuesta a las aferencias provenientes de ambos ojos, desde la dominancia completa por un ojo hasta una influencia igual de los dos ojos. **B.** La penetración tangencial del electrodo a través de las capas corticales superficiales muestra un desplazamiento gradual en la dominancia ocular de las neuronas registradas de un ojo a otro. Por el contrario, todas las neuronas halladas en la penetración vertical de un electrodo (fuera de las neuronas que se localizan en la capa IV) tienden a presentar la misma dominancia ocular.

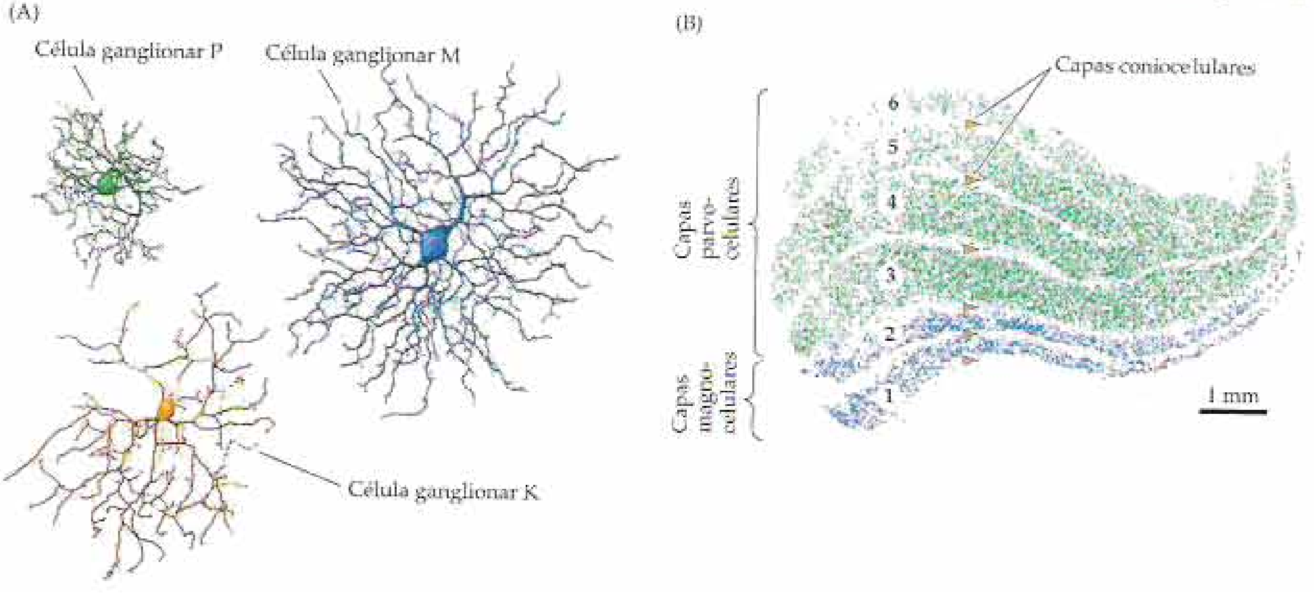
División del trabajo dentro de la vía visual primaria

Además de ser específicas para las aferencias provenientes de un ojo o de otro, las capas del núcleo geniculado lateral también se distinguen por el tamaño celular: dos capas ventrales están compuestas por neuronas grandes y se denominan **capas magnocelulares**, mientras que, las capas más dorsales están compuestas por neuronas pequeñas y se llaman **capas parvocelulares**. Ambos tipos reciben aferencias de distintas poblaciones de células ganglionares que muestran diferencias correspondientes en el tamaño celular. Las células ganglionares M, que terminan en las capas magnocelulares tienen cuerpos celulares más grandes, campos dendríticos más extensos y axones de diámetro más grande que las células ganglionares P que terminan en las capas parvocelulares (fig. 11-14A). Además, los axones de las células de relevo en las capas magnocelular y parvocelular del núcleo geniculado lateral terminan sobre poblaciones distintas de neuronas localizadas en estratos separados en el interior de la capa 4 de la corteza estriada. Por lo tanto, la vía retinogeniculada está compuesta por las **corrientes magnocelular** y **parvocelular** paralelas que transmiten distintos tipos de información a las primeras etapas del procesamiento cortical.

Las propiedades de respuesta de las células ganglionares M y P proporcionan indicios importantes acerca de las contribuciones de las corrientes magnocelular y parvocelular hacia la percepción visual. Las células ganglionares M tienen campos receptivos más grandes que las P, y sus axones presentan velocidades de conducción más rápidas. Las células ganglionares M y P también difieren en formas que no están tan claramente relacionadas con su morfología. Las células M responden de manera transitoria a la presentación de estímulos visuales, mientras que las P lo hacen en forma sostenida. Además, las células ganglionares P pueden transmitir información acerca del color, mientras que las M no pueden hacerlo. Las células P transmiten información sobre el color porque los centros y los alrededores de sus campos receptivos son impulsados por diferentes clases de conos (o sea conos que responden con máxima sensibilidad a la luz de longitud de onda corta, intermedia y larga). Por ejemplo, algunas células ganglionares P tienen centros que reciben aferencias de conos sensibles a la longitud de onda larga ("rojo") y alrededores que reciben aferencias de conos sensibles a la longitud de onda intermedia ("verde"). Otras células tienen centros que reciben aferencias de "conos verdes" y alrededores de "conos rojos" (véase cap. 10). Por lo tanto, las células P son sensibles a diferencias en las longitudes de onda de la luz que golpea el centro y el alrededor de sus campos receptivos. Si bien las células ganglionares M también reciben aferencias de los conos, no hay diferencia alguna en el tipo de aferencia de los conos hacia el centro y alrededor del campo receptivo; el centro y los alrededores del campo receptivo de cada célula M son impulsados por todos los tipos de conos. La ausencia de especificidad de los conos hacia el antagonismo centro-alrededor hace que las células M sean en gran parte insensibles a las diferencias en las longitudes de onda que golpean los centros y los alrededores de sus campos receptivos, por lo tanto, no son capaces de transmitir la información sobre el color a sus estructuras diana centrales.

La contribución de las corrientes magnocelular y parvocelular a la percepción visual se evaluó en experimentos en los que se examinaron la capacidad visual de monos después de dañar selectivamente las capas magnocelular o parvocelular del núcleo geniculado lateral. Un daño en las capas magnocelulares tiene poco efecto sobre la agudeza visual o la visión de los colores, pero reduce en forma brusca la capacidad para percibir con rapidez los estímulos cambiantes. Por el contrario, un daño en las capas parvocelulares no tiene efecto alguno sobre la percepción del movimiento, pero deteriora gravemente la agudeza visual y la percepción del color. Estas observaciones sugieren que la información visual transmitida por la corriente parvocelular es en par-

Fig. 11-14. Corrientes magnocelular y parvocelular. **A.** Trazados de las células ganglionares M y P, según se observan en montajes planos de la retina después de la coloración por el método de Golgi. Las células M tienen cuerpos celulares de gran diámetro y campos dendríticos grandes. Estas células inervan las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral. Las células P tienen cuerpos celulares y campos dendríticos más pequeños. Estas células inervan las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral. **B.** Microfotografía del núcleo geniculado lateral que muestra las capas magnocelular y parvocelular. (A, tomado de Watanabe y Rodieck, 1989; B, cortesía de T. Andrews y D. Purves).



Recuadro C
Imágenes ópticas de los dominios funcionales en la corteza visual

La disponibilidad reciente de técnicas de imágenes ópticas hizo posible visualizar de qué modo las propiedades de respuesta, como la selectividad para la orientación de los bordes, la dirección del movimiento o la dominancia ocular se mapean a través de la superficie cortical. En general, estos métodos se basan en las señales intrínsecas (cambios en la cantidad de luz reflejada desde la superficie cortical) que se correlacionan con los niveles de actividad nerviosa. Se considera que esas señales surgen, al menos en parte, de cambios locales en la relación de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina que acompañan la actividad de las neuronas; las áreas más activas tienen un cociente desoxihemoglobina/oxihemoglobina mayor (véase también el recuadro A en cap. 1). Este cambio puede detectarse cuando se ilumina la superficie cortical con luz roja (605-700 nm). En estas condiciones, las regiones corticales activas absorben más luz que las menos activas. Con el uso de una cámara de vídeo sensible y promediando algunos ensayos (los cambios son pequeños, 1 o 2 partes por mil), es posible visualizar estas diferencias y utilizarlas para mapear los patrones corticales de actividad (fig. A).

En la actualidad este enfoque se aplica con éxito tanto a las áreas estriadas como a las extraestriadas en animales de experimentación y en pacientes sometidos a neurocirugía. Los resultados destacan que los mapas de las características del estímulo constituyen un principio general de la organización cortical. Por ejemplo, la preferencia de orientación se mapea en forma continua tal que las posiciones adyacentes sobre la superficie cortical tienden a presentar solo preferencias de orientación levemente desplazadas. Sin embargo, hay puntos donde la continuidad se rompe. Alrededor de estos puntos, la preferencia de orientación es un patrón radial que se asemeja a una rueda de fuegos artificiales, que cubre los 180° de valores posibles de orientación (fig. B).

Esta técnica poderosa también se puede utilizar para determinar cómo se organizan entre sí los mapas para diferentes propiedades del estímulo y para detectar mapas adicionales, como los que se relacionan con la dirección del movimiento. Por ejemplo, una comparación de las bandas de dominancia ocular y de los mapas de preferencia de orientación muestra que los centros de la rueda por lo general se localizan en el centro de las bandas de dominancia ocular, y que los contornos de isoorientación que surgen de los centros de las ruedas corren ortogonales a los bordes de las bandas de dominancia ocular (fig. C). También se demostró una relación ordenada entre los mapas de selectividad de orientación y de selectividad de dirección. Se considera que estas relaciones sistemáticas entre los mapas funcionales que coexisten en el interior de la corteza visual primaria aseguran que se analicen todas las combinaciones de las características del estímulo (orientación, dirección, dominancia ocular y frecuencia espacial) para todas las regiones del espacio visual.

Bibliografía

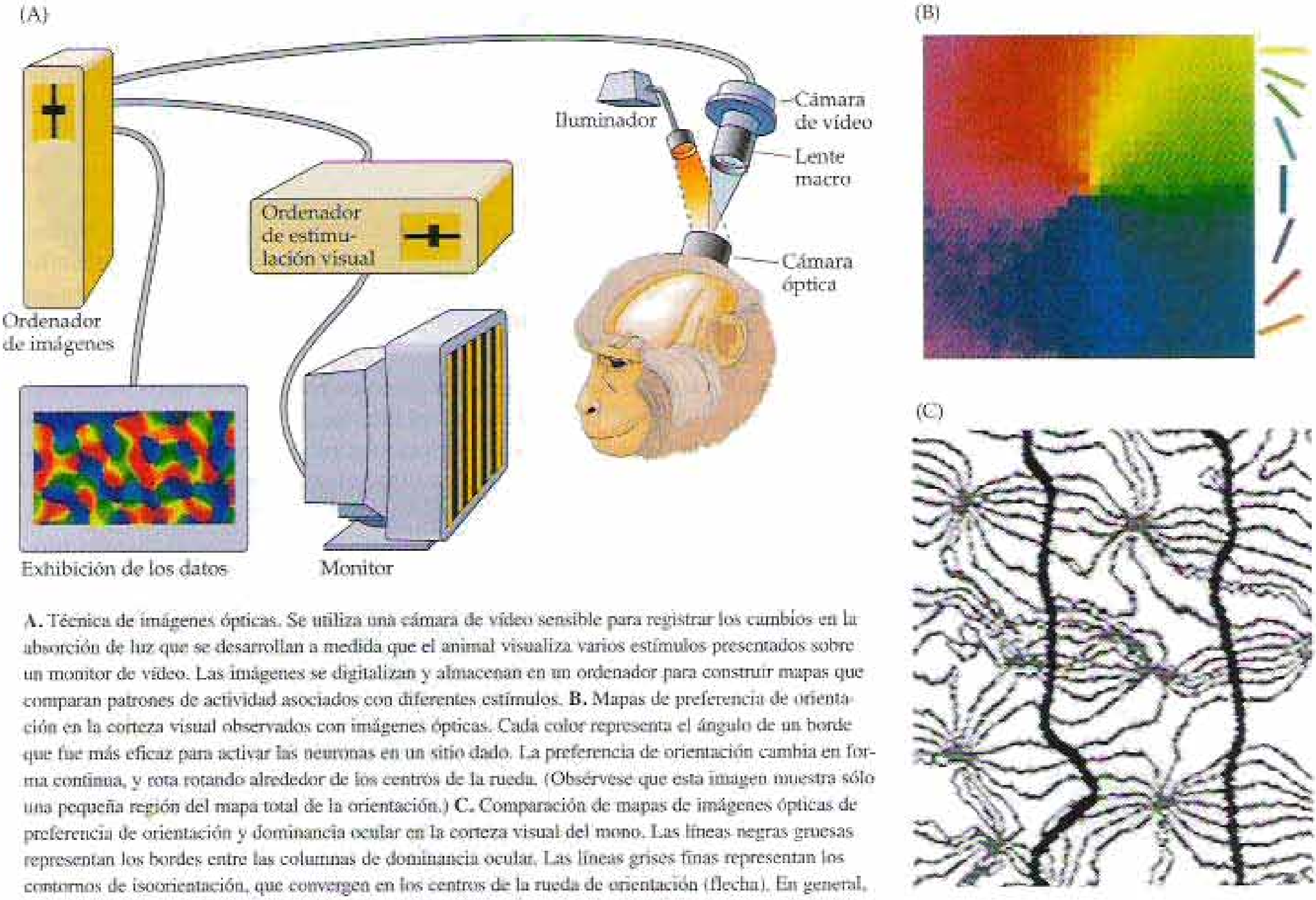
Blasdel, G. G. y G. Salama (1986) Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. Nature 321: 579-585.

Bonhoeffer, T. y A. Grinvald (1993) The layout of iso-orientation domains in area 18 of the cat visual cortex: Optical imaging reveals a pinwheel-like organization. J Neurosci 13: 4157-4180.

Bonhoeffer, T. y A. Grinvald (1996) Optical imaging based on intrinsic signals: The methodology. En *Brain Mapping: The Methods*, A. Toge (dir.) New York: Academic Press.

ticular importante para una visión espacial de alta resolución: el análisis detallado de forma, tamaño y color de los objetos. Por su parte, la corriente magnocelular parece crítica para las tareas que requieren alta resolución temporal, como evaluar la localización, la velocidad y la dirección de un objeto que se mueve rápidamente.

Además de las corrientes magnocelular y parvocelular, se identificó una tercera vía anatómica distinta –la **vía coniocelular** o **vía de células K**– en el interior del núcleo geniculado lateral. Las neuronas que contribuyen con la vía de células K residen en las zonas interlaminares que separan las capas de células geniculadas laterales; estas neuronas reciben aferencias de axones retinianos de fino calibre y se proyectan en parches hacia las capas superficiales (capas II y III) de la corteza estriada. Aunque no se conoce la contribu-



A. Técnica de imágenes ópticas. Se utiliza una cámara de vídeo sensible para registrar los cambios en la absorción de luz que se desarrollan a medida que el animal visualiza varios estímulos presentados sobre un monitor de vídeo. Las imágenes se digitalizan y almacenan en un ordenador para construir mapas que comparan patrones de actividad asociados con diferentes estímulos. **B.** Mapas de preferencia de orientación en la corteza visual observados con imágenes ópticas. Cada color representa el ángulo de un borde que fue más eficaz para activar las neuronas en un sitio dado. La preferencia de orientación cambia en forma continua, y rota rotando alrededor de los centros de la rueda. (Obsérvese que esta imagen muestra sólo una pequeña región del mapa total de la orientación.) **C.** Comparación de mapas de imágenes ópticas de preferencia de orientación y dominancia ocular en la corteza visual del mono. Las líneas negras gruesas representan los bordes entre las columnas de dominancia ocular. Las líneas grises finas representan los contornos de isoorientación, que convergen en los centros de la rueda de orientación (flecha). En general, las líneas de los contornos de isoorientación cortan los bordes de las bandas de dominancia ocular en ángulos rectos. (B, tomado de Bonhoeffer y Grinvald, 1993; C, tomado de Obermayer y Blasdel, 1993).

OBERMAYER, K. Y G. G. BLASDEL (1993) Geometry of orientation and ocular dominance columns in monkey striate cortex. J. Neurosci. 13: 4114-4129.

WELIKY, M., W. H. BOSKING Y D. FITZPATRICK (1996) A systematic map of direction preference in primary visual cortex. Nature 379: 725-728.

ción de la vía de células K a la percepción, al parecer ciertos aspectos de la visión de los colores, sobre todo la información derivada de los conos sensibles a la longitud de onda corta, pueden transmitirse a través de la vía de células K y no de la vía de células P. No está claro por qué las señales de los conos sensibles a la longitud de onda corta deben procesarse de forma diferente a la información de longitud de onda intermedia y larga, pero la distinción puede reflejar el origen evolutivo anterior de la vía de células K (véase cap. 10).

Organización funcional de las áreas visuales extraestriadas

Algunos estudios anatómicos y electrofisiológicos en monos condujeron al descubrimiento de numerosas áreas en los lóbulos occipital, parietal y temporal que participan en el procesamiento de la información visual (fig. 11-15).

Cada una de estas áreas contiene un mapa del espacio visual, y es dependiente en gran parte de la corteza visual primaria para su activación. Las propiedades de respuesta de las neuronas en algunas de estas áreas sugieren que están especializadas para manejar diferentes aspectos de la escena visual. Por ejemplo, el **área temporal media** contiene neuronas que responden en forma selectiva a la dirección de un filo en movimiento sin relación con su color. Por el contrario, las neuronas en otra área cortical, **V4**, responden selectivamente al color de un estímulo visual sin relación con su dirección de movimiento. Estos hallazgos fisiológicos están apoyados en manifestaciones conductuales; por lo tanto, el daño del área temporal media conduce a un deterioro específico en la capacidad del mono para percibir la dirección del movimiento en un patrón de estímulo, mientras que otros aspectos de la percepción visual se mantienen intactos.

En algunos estudios de imágenes funcionales recientes se indicó una disposición similar de las áreas visuales en el interior de la corteza extraestriada humana. Utilizando estímulos con restricciones retinotópicas fue posible localizar por lo menos 10 representaciones separadas del campo visual (fig. 11-16). Una de estas áreas muestra una señal grande selectiva del movimiento, lo que sugiere que es el homólogo del área temporal media selectiva del movimiento descrita en monos. Otra área muestra respuestas selectivas a los colores, lo que sugiere que puede ser similar a V4 en primates no humanos. El rol de estas áreas en la percepción del movimiento y el color, respectivamente, se sustenta, además, en la evidencia de aumento de la actividad no sólo du-

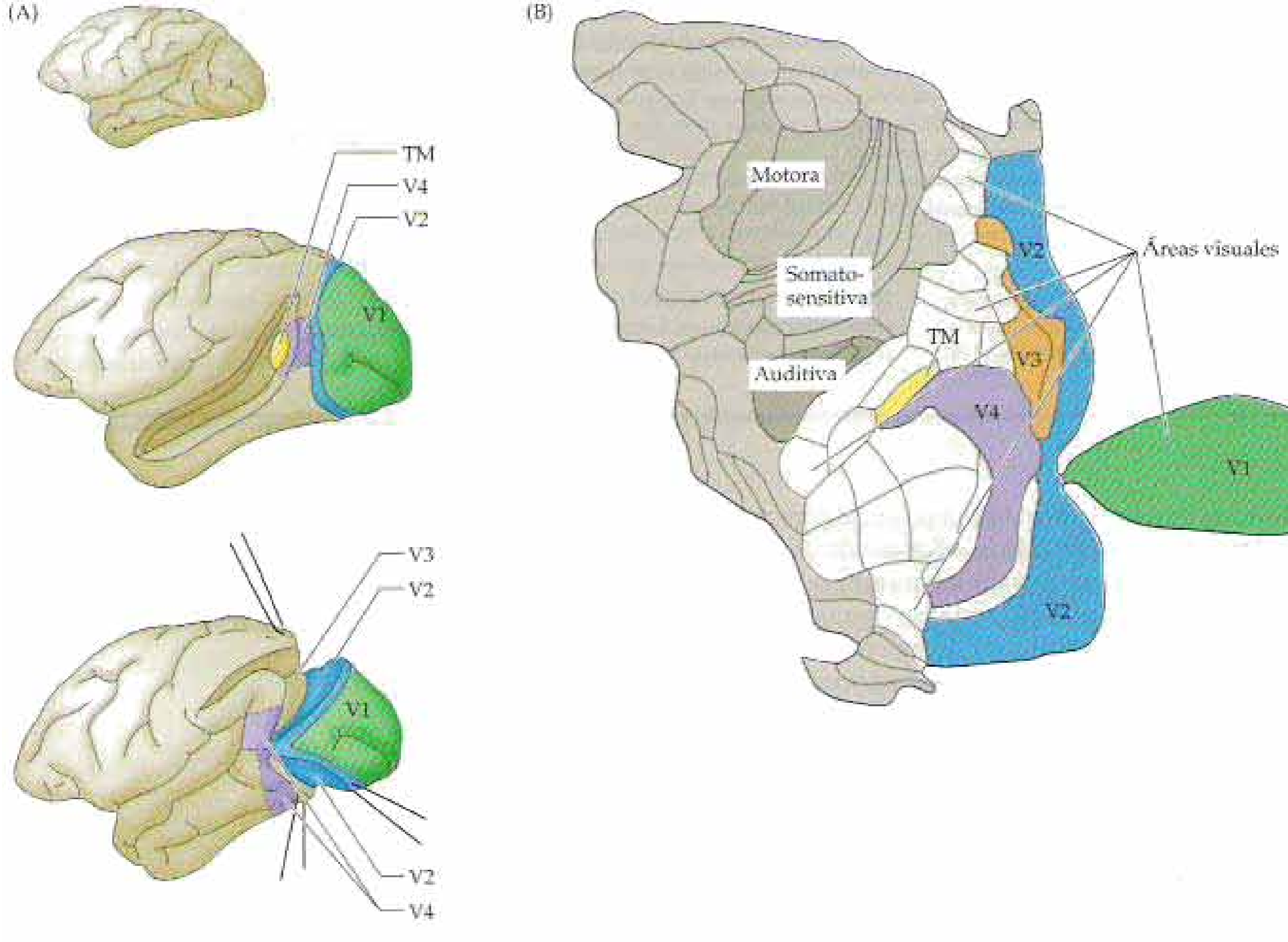


Fig. 11-15. Subdivisiones de la corteza extraestriada en el mono macaco. **A.** Cada una de las subdivisiones indicadas contiene neuronas que responden a la estimulación visual. Muchas están enterradas en los surcos, de modo que la corteza suprayacente debe eliminarse para exponerlas. Se identifican específicamente algunas de las áreas extraestriadas más estudiadas (V2, V3, V4 y TM). V1 es la corteza visual primaria; TM es el área temporal media. **B.** Aspecto del área extraestriada y de otras áreas de neocorteza en una vista aplanada de la neocorteza del mono. Hay como mínimo 25 áreas que tienen como modo predominante o exclusivo una función visual, más otras 7 de las que se sospecha que desempeñan un papel en el procesamiento visual. (A, tomado de Maunsell y Newsome, 1987; B, tomado de Felleman y Van Essen, 1991).

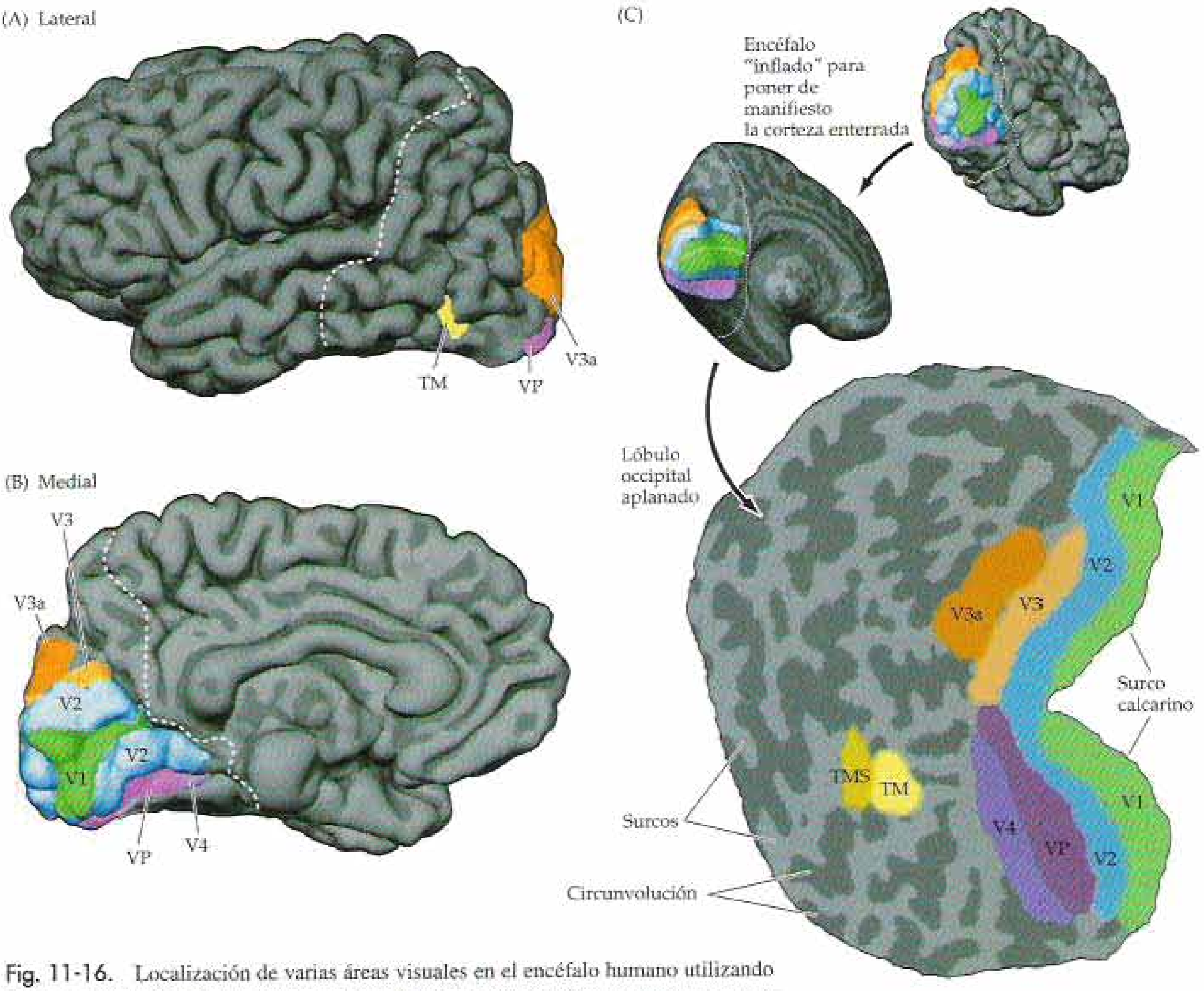

(A) Lateral
TM
VP
V3a
(B) Medial
V3
V3a
V2
V2
V1
VP
V4
(C)
Encéfalo "inflado" para poner de manifiesto la corteza enterrada
Lóbulo occipital aplanado
V1
V2
V3a
V3
Surco calcarino
TMS
TM
V4
VP
V2
V1
Surcos
Circunvolución

Fig. 11-16. Localización de varias áreas visuales en el encéfalo humano utilizando fRM. **A. B.** Vistas lateral y medial (respectivamente) del encéfalo humano, que muestran la localización de la corteza visual primaria (V1) y las áreas visuales adicionales V2, V3, VP (área ventral posterior) V4, TM (área temporal media) y TMS (área temporal medial superior). **C.** Vista desplegada y aplanada de áreas visuales desde el punto de vista retinotópico en el lóbulo occipital. Las áreas grises oscuras corresponden a regiones corticales enterradas en surcos; las regiones claras corresponden a las regiones que se localizaban sobre la superficie de las circunvoluciones. Las áreas visuales en los seres humanos muestran una semejanza estrecha con las definidas originariamente en los monos (compárese con fig. 11-5). (Tomado de Sereno y col., 1995.)

rante la presentación del estímulo relevante, sino también en los períodos en que los sujetos experimentan posimágenes de movimiento o color.

La descripción clínica de defectos visuales selectivos después de un daño localizado en distintas regiones de la corteza extraestriada también confirma la especialización funcional de las áreas visuales extraestriadas en los seres humanos. Por ejemplo, un paciente que sufrió un accidente cerebrovascular que dañó la región extraestriada, que puede compararse al área temporal medía en el mono, no podía apreciar el movimiento de los objetos. El neurólogo que lo trató observó que tenía dificultad para verter el té o el café en una taza porque el líquido parecía estar "congelado". Además, no podía dejar de verter el líquido en el momento correcto porque era incapaz de percibir cuándo el nivel llegaba hasta el borde. El paciente también presentaba dificultad para seguir un diálogo porque no podía ver los movimientos de la boca de su interlocutor. Cruzar la calle le resultaba terrible porque no podía evaluar el movimiento de los automóviles que se aproximaban. El paciente afirmaba, "cuando estoy mirando el primer automóvil, parece alejado. No obstante, cuando quiero cruzar la calle, de repente el automóvil está muy cerca". Su capacidad para percibir otras características de la escena visual, como color y forma, estaba intacta.

Otro ejemplo de un déficit visual específico como resultado del daño de la corteza extraestriada es la **acromatopsia cerebral**. Estos pacientes pierden la capacidad para ver el mundo en colores, mientras que otros aspectos de la visión se mantienen conservados. Describen que los colores normales de una escena visual se han transformado en sombras "sucias" de gris, muy similares a una película en blanco y negro de mala calidad. Los individuos acromatópsicos conocen los colores normales de los objetos, que un ómnibus escolar es amarillo, una manzana roja, pero ya no pueden verlos. Por lo tanto, cuando se les solicita que dibujen objetos de memoria, no tienen dificultad con las formas pero no pueden colorearlos apropiadamente. Es importante diferenciar este trastorno de la ceguera para los colores que se origina por la ausencia de uno o más pigmentos de los conos en la retina (véase cap. 10). En la acromatopsia los tres tipos de conos funcionan con normalidad; es el daño de las áreas corticales extraestriadas específicas lo que vuelve al paciente incapaz de utilizar la información que aporta la retina.

Sobre la base de las conexiones anatómicas entre áreas visuales, las diferencias en las propiedades de respuesta electrofisiológicas y los efectos de lesiones corticales, surgió el consenso de que las áreas corticales extraestriadas están organizadas en dos sistemas en su mayor parte separados que finalmente aportan información a las áreas de asociación corticales en los lóbulos temporal y parietal (véase cap. 25). Un sistema, denominado corriente ventral, incluye el área V4 y conduce desde la corteza estriada hacia la porción inferior del lóbulo temporal. Se considera que este sistema es responsable de la visión de forma de alta resolución y el reconocimiento de los objetos. La corriente dorsal, que implica el área temporal media, conduce desde la corteza estriada hasta el lóbulo parietal. Se considera que este sistema es responsable de los aspectos espaciales de la visión, como el análisis del movimiento y el conocimiento de las relaciones que las posiciones de los objetos tienen en la escena visual (fig. 11-17).

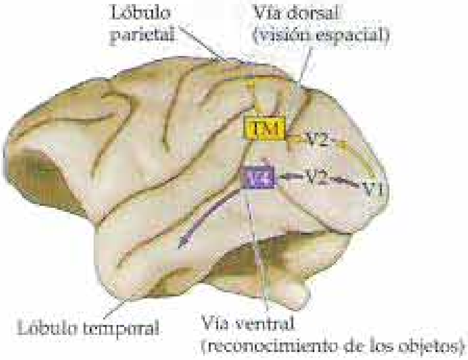

Lóbulo parietal
Vía dorsal (visión espacial)
TM
V2
V4
V2
V1
Lóbulo temporal
Vía ventral (reconocimiento de los objetos)

Fig. 11-17. Las áreas visuales más allá de la corteza estriada están ampliamente organizadas en dos vías: una ventral, que conduce al lóbulo temporal, y otra dorsal, que conduce al lóbulo parietal. La primera desempeña un papel importante en el reconocimiento de los objetos, y la segunda en la visión espacial.

La dicotomía funcional entre estas dos corrientes se sustenta en las observaciones sobre las propiedades de respuesta de las neuronas y los efectos de lesiones corticales selectivas. Las neuronas de la corriente ventral muestran propiedades importantes para el reconocimiento de los objetos, como selectividad para la forma, el color y la textura. En los niveles más altos de esta vía, las neuronas muestran una selectividad incluso mayor, y responden de manera preferencial a rostros y objetos (véase cap. 25). Por el contrario, las neuronas de la corriente dorsal no poseen estas propiedades, sino que presentan selectividad para la dirección y la velocidad de movimiento. Consistente con esta interpretación, las lesiones de la corteza parietal deterioran gravemente la capacidad de los animales para distinguir los objetos sobre la base de su posición, mientras que tienen poco efecto sobre su capacidad para realizar tareas de reconocimiento. Por el contrario, las lesiones de la corteza inferolateral producen deterioros profundos en la capacidad para realizar tareas de reconocimiento, pero sin compromiso en las tareas espaciales. Estos efectos son muy similares a los de los síndromes asociados con daño del lóbulo parietal y temporal en los seres humanos (véanse caps. 25 y 26).

Entonces, ¿cuál es la relación entre estas vías visuales extraestriadas "de orden superior" y las vías magnocelular y parvocelular que llegan a la corteza visual primaria? No hace mucho, parecía que estas vías intracorticales eran simplemente una continuación de las geniculoestriadas, o sea, la vía magnocelular aportaba aferencias a la corriente dorsal y la parvocelular aportaba aferencias a la corriente ventral. Sin embargo, investigaciones más recientes demostraron que la situación es más complicada. Es indudable que la vía temporal tiene acceso a la información transmitida tanto por la corriente magnocelular como por la parvocelular; y la vía parietal, si bien está dominada por aferencias provenientes de la corriente magnocelular, también recibe aferencias de la parvocelular. Por lo tanto, la interacción y la cooperación entre las corrientes magnocelular y parvocelular parecen ser la regla en las percepciones visuales complejas.

Resumen

Distintas poblaciones de células ganglionares envían sus axones a algunas estructuras visuales centrales que regulan diferentes funciones. Las proyecciones más importantes se observan hacia la región pretectal para mediar el reflejo fotomotor, hacia el hipotálamo para la regulación de los ritmos circadianos, hacia el colículo superior para la regulación de los movimientos de los ojos y la cabeza, y, la más importante de todas, hacia el núcleo geniculado lateral, para mediar la visión y la percepción visual. La proyección retinogeniculoestriada (la vía visual primaria) está organizada topográficamente de modo que las estructuras visuales centrales contengan un mapa organizado del campo visual contralateral. El daño en cualquier sitio a lo largo de la vía visual primaria, en la que se incluyen el nervio óptico, el tracto óptico, el núcleo geniculado lateral, la radiación óptica y la corteza estriada, produce una pérdida de visión limitada a una región predecible del espacio visual. En comparación con las células ganglionares de la retina, las neuronas en los niveles superiores de la vía visual se tornan cada vez más selectivas en sus requerimientos de estímulo. Así, la mayoría de las neuronas de la corteza estriada responde a los bordes luz-oscuridad sólo si se presentan con cierta orientación; algunas son selectivas para la longitud de los bordes y otras al movimiento del borde en una dirección específica. En efecto, un punto en el espacio visual se relaciona con un conjunto de neuronas corticales, cada una de las cuales está especializada en el procesamiento de un conjunto limitado de atributos del estímulo visual. El circuito neural en la corteza estriada también reúne la información proveniente de ambos ojos; la mayoría de las neuronas corticales (distintas de las de la capa IV, que están segregadas en columnas específicas del ojo) tienen respuestas binoculares. Se presume que la convergencia binocular es esencial para la detección de disparidad binocular, un componente importante de la percepción de profundidad. El sistema visual primario está compuesto por corrientes funcionales separadas que transmiten información proveniente de diferentes tipos de células ganglionares retinianas hacia las etapas iniciales del procesamiento cortical. La corriente magnocelular transmite información fundamental para la detección de estímulos rápidamente cambiantes, la corriente parvocelular media la visión de agudeza elevada y parece compartir la responsabilidad por la visión de los colores con la corriente coniocelular. Por último, más allá de la corteza estriada, el parcelamiento de la función continúa en las corrientes ventral y dorsal, que conducen hasta las áreas extraestriadas y de asociación en los lóbulos temporal y parietal, respectivamente. Las áreas de la corteza inferotemporal son en especial importantes para el reconocimiento de los objetos, mientras que las áreas del lóbulo parietal son fundamentales para el conocimiento de las relaciones espaciales entre los objetos en el campo visual.

Lecturas adicionales

Revisiones

Berson, D. M. (2003) Strange vision: Ganglion cells as circadian photoreceptors. Trends Neurosci. 26: 314-320.

Courtney, S. M. y L. G. Ungerleider (1997) What fMRI has taught us about human vision. Curr. Op. Neurobiol. 7: 554-561.

Felleman, D. J. y D. C. Van Essen (1991) Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. Cerebral Cortex 1:17.

Horton, J. C. (1992) The central visual pathways. In *Alder's Physiology of the Eye*. W. M. Hart (ed.). St. Louis: Mosby Yearbook.

Hendry, S. H. y R. C. Reid (2000) The koniocellular pathway in primate vision. Annu. Rev. Neurosci. 23:127-153.

Hubel, D. H. y T. N. Wesel (1977) Functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc. R Soc. (Lond.) 198:1-59.

Maunsell, J. H. R. (1992) Functional visual streams. Curr. Opin. Neurobiol. 2: 506-510.

Schiller, P. H. y N. K. Logothetis (1990) The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system. Trends Neurosci. 13: 392-398.

Tootell, R.B., A. M. Dale, M. I. Sereno y R. Malach (1996) New images from human visual cortex. Trends Neurosci. 19: 481-489.

Ungerleider, J. G. y M. Mishkin (1982) Two cortical visual systems. In *Analysis of Visual Behavior*. D. J. Ingle, M. A. Goodale and R. J. W. Mansfield (eds.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 549-586.

Artículos originales importantes

Hattar, S., H. W. Liao, M. Takao, D. M. Berson y K. W. Yau (2002) Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science 295: 1065-1070.

Hubel, D. H. y T. N. Wiesel (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J. Physiol. (Lond.) 160: 106-154.

Hubel, D. H. y T. N. Wiesel (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J. Physiol. (Lond.) 195: 215-243.

Sereno, M. I. y otros 7 (1995) Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. Science 268: 889-893.

Zihl, J., D. Von Cramon y N. Mai (1983) Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. Brain 106:313-340.

Libros

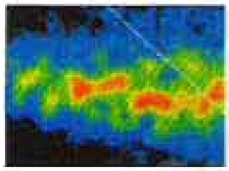
Chalupa, L. M. y J. S. Werner (eds.) (2004) *The Visual Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press.

Hubel, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision*. New York: Scientific American Library.

Rodieck, R. W. (1998) *The First Steps in Seeing*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Zeki, S. (1993) *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Capítulo 12



Sistema auditivo

Aspectos generales

El sistema auditivo es una de las obras maestras de ingeniería del cuerpo humano. En el corazón del sistema hay un conjunto de detectores acústicos en miniatura contenidos en un espacio no mayor de un guisante. Estos detectores pueden transducir fielmente vibraciones que sólo tienen el diámetro de un átomo, y pueden responder mil veces más rápido que los fotorreceptores visuales. Estas respuestas auditivas rápidas a las señales acústicas facilitan la orientación inicial de la cabeza y el cuerpo hacia los estímulos nuevos, en especial los que no se encuentran inicialmente dentro del campo visual. Si bien los seres humanos son criaturas altamente visuales, gran parte de la comunicación humana se realiza a través del sistema auditivo; en efecto, la pérdida de audición puede resultar más discapacitante en el plano social que la ceguera. Desde una perspectiva cultural, el sistema auditivo es esencial no sólo para comprender el lenguaje, sino también la música, una de las formas de mayor sofisticación estética de la expresión humana. Por estas y otras razones, la audición representa un modo fascinante y especialmente importante de sensación.

Sonido

En términos físicos, el *sonido* se refiere a las ondas de presión generadas por las moléculas de aire que vibran (en forma algo confusa, el término sonido se utiliza de manera más informal para referirse a una percepción auditiva). Las ondas sonoras son muy similares a las que se irradian hacia afuera cuando se arroja una piedra en una pileta con agua. Sin embargo, en lugar de desarrollarse por una superficie bidimensional, las ondas sonoras se propagan en tres direcciones, para crear frentes esféricos de compresión y rarefacción alternantes. Al igual que todos los fenómenos de las ondas, las sonoras tienen cuatro características principales: **forma**, **fase**, **amplitud** (por lo general expresada en decibeles, abreviados dB) y **frecuencia** (expresada en ciclos por segundo o Hertz, abreviados Hz). En el oyente humano, la amplitud y la **frecuencia** de los cambios de presión del sonido en el oído se corresponden en líneas generales con la **intensidad** y el **tono**, respectivamente.

La forma de la onda de un sonido es su amplitud en función del tiempo. Al comienzo puede ser útil visualizar la forma de la onda acústica como una onda sinusoidal. A la vez se debe tener en cuenta que los sonidos compuestos de ondas sinusoidales únicas (esto es, de tonos puros) son de naturaleza en extremo rara; la mayoría de los sonidos en la palabra, por ejemplo, presentan formas de ondas acústicamente complejas. Es interesante destacar que esas formas de onda complejas pueden modelarse como la suma de las ondas sinusoidales de amplitudes, frecuencias y fases variadas. En aplicaciones en ingeniería, un algoritmo denominado transformación de Fourier descompone una señal compleja en sus componentes sinusoidales. En el sistema auditivo, como se observará más adelante, el oído interno actúa como una especie de prisma acústico, descomponiendo los sonidos complejos en un conjunto de tonos componentes.

En la figura 12-1 se diagrama el comportamiento de las moléculas de aire cerca de un diapasón que vibra de manera sinusoidal cuando se lo golpea. Las ramas vibrantes del diapasón producen desplazamientos locales de las moléculas circundantes, de modo que cuando la rama se mueve en una dirección, hay condensación molecular; cuando se mueve en la otra, hay rarefacción. Estos cambios en la densidad de las moléculas de aire son equivalentes a las variaciones locales en la presión de aire.

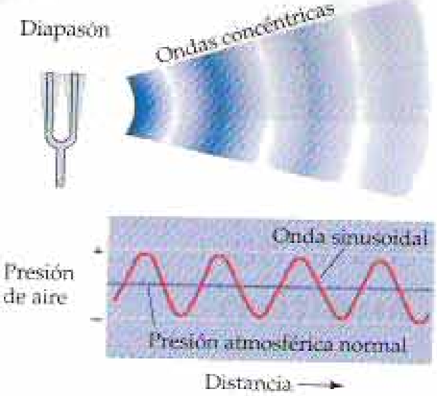


Fig. 12-1. Diagrama de la condensación y la rarefacción periódicas de las moléculas de aire producidas por las ramas que vibran de un diapasón. La alteración molecular está dibujada como si estuviera congelada en el instante en que las moléculas componentes respondieron a la onda de presión resultante. Se muestra abajo un gráfico de la presión de aire versus la distancia desde el diapasón. Obsérvese la calidad sinusoidal.

Estos ciclos sinusoidales regulares de compresión y rarefacción pueden considerarse una forma de movimiento circular, con un ciclo completo equivalente a una revolución completa (360°). Este punto puede demostrarse con dos sinusoides de la misma frecuencia proyectados en un círculo, estrategia que también facilita la comprensión del concepto de fase (fig. 12-2). Imaginemos dos diapasones que resuenan a la misma frecuencia y se golpean en momentos ligeramente distintos. En un momento dado, $t = 0$, una onda está en posición P y la otra en posición Q. Al proyectar P y Q en el círculo, se observan sus ángulos de fase respectivos, θ_1 y θ_2. La onda sinusoidal que comienza en P alcanza un punto particular sobre el círculo, que puede ser 180°, en el momento t_1, mientras que la onda que comienza en Q alcanza 180° en el momento t_2. Así, las diferencias de fase tienen diversidades de tiempo correspondientes, concepto importante para apreciar cómo el sistema auditivo localiza los sonidos en el espacio.

El oído humano es extraordinariamente sensible a la presión sonora. En el umbral auditivo las moléculas de aire se desplazan un promedio de sólo 10 picómetros (10^{-11} m) y la intensidad de este sonido es aproximadamente una billonésima de un watt por metro cuadrado. Esto significa que un oyente en un planeta sin ruidos podría oír una fuente sonora de 1 watt, 3 kHz localizada a más de 450 km de distancia (consideremos que las lamparitas de muy baja potencia consumen más de 1 watt de potencia). Aun los niveles de presión sonora peligrosamente altos (> 100 dB) ejercen una potencia en el tímpano que se encuentra sólo en el rango del miliwatt (recuadro A).

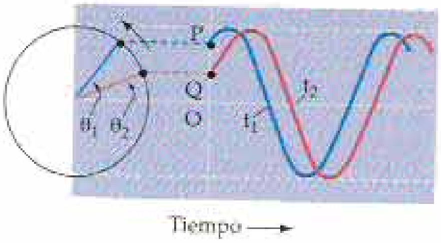


Fig. 12-2. Una onda sinusoidal y su proyección como movimiento circular. Los dos sinusoides que se muestran se encuentran en diferentes fases, tal que el punto P corresponde al ángulo de fase θ_1 y el punto Q, al ángulo de fase θ_2.

Espectro audible

Los seres humanos pueden detectar sonidos en un intervalo de frecuencias de entre 20 Hz hasta 20 kHz. Los lactantes pueden oír frecuencias algo superiores a 20 kHz, pero pierden sensibilidad de alta frecuencia a medida que maduran; el límite superior en el adulto promedio es más cercano a 15-17 kHz. No todas las especies de mamíferos son sensibles al mismo intervalo de frecuencias. La mayoría de los mamíferos pequeños es sensible a frecuencias muy altas, pero no a frecuencias bajas. Por ejemplo, algunas especies de murciélagos son sensibles a los tonos de hasta 200 kHz, pero su límite inferior es de alrededor de 20 kHz, el límite superior para las personas jóvenes con audición normal.

Una razón para estas diferencias es que los objetos pequeños, entre los que se incluyen las estructuras auditivas de estos mamíferos pequeños, resuenan a frecuencias altas, mientras que los objetos grandes tienden a resonar a bajas frecuencias, lo que explica por qué el violín tiene un tono más agudo que

Recuadro A
Cuatro causas de pérdida auditiva adquirida

La pérdida de audición adquirida es un déficit sensitivo cada vez más frecuente que a menudo puede conducir a un deterioro de la comunicación oral y al aislamiento social. Cuatro causas importantes de pérdida auditiva adquirida son el trauma acústico, la infección del oído medio, los agentes ototóxicos y la presbiacusia (literalmente, la audición del anciano).

La sensibilidad exquisita de la periferia auditiva, combinada con la conexión mecánica directa entre el estímulo acústico y las células receptoras, hacen que el oído sea especialmente susceptible al trauma acústico agudo o crónico. Los sonidos percusivos extremadamente intensos, como los generados por explosivos o disparos de armas de fuego, pueden romper el tímpano y distorsionar tan gravemente el oído interno que se desgarre el órgano de Corti. La pérdida de audición resultante es súbita y a menudo muy grave. Es menos apreciado el hecho de que la exposición repetida a sonidos menos espectaculares pero no obstante intensos, incluidos los producidos por maquinarias industriales o domésticas, o por instrumentos musicales amplificados, también pueden dañar el oído interno. Aunque estos sonidos dejan intacto el tímpano, se produce un daño específico del penacho ciliar: los estereocilios de las células ciliadas cocleares de los animales expuestos a sonidos intensos se separan en sus puntos de pivote con el cuerpo de la célula ciliada o se fusionan en forma de una lámina que impide el movimiento. En los seres humanos la resonancia mecánica del oído a las frecuencias del estímulo centradas en unos 3 kHz indica que la exposición a ruidos intensos de banda ancha (como los generados por máquinas a chorro) conduce a déficit en especial pronunciados cerca de esta frecuencia de resonancia.

Entre los agentes ototóxicos se incluyen los antibióticos aminoglucósidos (como gentamicina y kanamicina), que afectan directamente las células ciliadas, y el ácido etacrínico, que envenena las células de la estría vascular eliminadoras de potasio que generan el potencial endococlear. En ausencia de estas células que bombean iones, se pierde el potencial endococlear, que aporta la energía para impulsar el proceso de transducción. Aunque aún es una cuestión de debate, al parecer el canal de transducción relativamente no selectivo aporta un medio de ingreso para los antibióticos aminoglucósidos, que entonces envenenan las células ciliadas al interrumpir el metabolismo de los fosfoinosítidos. En particular, se afectan más las células ciliadas externas y las células ciliadas internas que transducen estímulos de alta frecuencia, simplemente debido a sus mayores requerimientos de energía.

Por último, la *presbiacusia*, la pérdida auditiva asociada con el envejecimiento, puede surgir en parte del daño ateroesclerótico de la microvasculatura especialmente fina del oído interno, y por predisposiciones genéticas al daño de las células ciliadas. Algunos adelantos recientes en el conocimiento de la transmisión genética de la pérdida auditiva adquirida tanto en seres humanos como en ratones señalan mutaciones en las isoformas de miosina singulares de las células ciliadas como responsables probables.

Bibliografía

HOLT, J. R. Y D. P. COREY (1999) Ion channel defects in hereditary hearing loss. Neuron 22: 217-219.

KEATS, B. J. Y D. P. COREY (1999) The usher syndromes. Amer. J. Med. Gen. 89: 158-166.

PRIUSKA, E. M. Y J. SCHACT (1997) Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: Outer hair cells as targets and tools. Ear, Nose, Throat J. 76: 164-171.

el violonchelo. Diferentes especies de animales tienden a destacar anchos de banda de frecuencias tanto en sus vocalizaciones como en su intervalo de audición. En general, las vocalizaciones en virtud de su periodicidad pueden distinguirse de la "barrera" de ruido creada por los sonidos ambientales, como el viento y las hojas que crujen. Los animales que poseen ecolocalización, como los murciélagos y los delfines, se basan en sus sonidos vocales de alta frecuencia para reconocer las características espaciales del blanco, mientras que los animales que intentan evitar la predación tienen sistemas auditivos "modulados" para las vibraciones de baja frecuencia que transmiten los predadores que se aproximan a través del sustrato. Estas diferencias conductuales se reflejan en la abundancia de especializaciones anatómicas y funcionales en todo el sistema auditivo.

Recuadro B

La música

Aun cuando todos la reconocemos cuando la oímos, el concepto de música es vago. El Oxford English Dictionary la define como "El arte o la ciencia de combinar sonidos vocales o instrumentales con una vista hacia la belleza o la coherencia de la forma y la expresión de la emoción". En términos de este capítulo, la música concierne principalmente al aspecto de la audición humana que se experimenta como tonos. Los estímulos que dan origen a percepciones tonales son periódicos, lo que indica que se repiten en forma sistemática en el tiempo, como en la onda sinusoidal de la figura 12-1. Los estímulos periódicos, que no aparecen naturalmente como ondas sinusoidales sino más bien como repeticiones complejas que afectan algunas frecuencias diferentes, dan origen a un sensación de armonía cuando suenan juntos en combinaciones apropiadas, y a una sensación de melodía cuando se presentan de forma secuencial.

Si bien damos por sentado la forma en que se oyen los estímulos que evocan tonos, este aspecto de la audición presenta algunas cualidades profundamente asombrosas. La más evidente es que los seres humanos perciben los estímulos periódicos cuyas frecuencias fundamentales tienen una relación 2:1 como muy similares y, en su mayor parte, musicalmente intercambiables. Así, en la terminología musical occidental cualquier par de tonos relacionados por un intervalo de una octava o más recibe el mismo nombre (esto es, A, B, C ... G) y sólo se distingue por un calificador que indica la posición ordinal relativa (p. ej., C_1, C_2, C_3, etc.). Como resultado, la música se enmarca en intervalos repetidos (denominados octavas) definidos por estos tonos más o menos intercambiables. Entonces, una pregunta clave es por qué los estímulos sonoros periódicos cuyas bases tienen una relación 2:1 son percibidos como similares cuando no hay bases físicas ni fisiológicas obvias para este fenómeno.

Una segunda característica asombrosa es que la mayoría de las tradiciones musicales, sino todas, subdividen las octavas en un conjunto relativamente pequeño de intervalos para composición y ejecución, y cada intervalo está definido por su relación con el tono más bajo del conjunto. Estos conjuntos se denominan escalas musicales. Las escalas empleadas predominantemente en todas las culturas durante siglos utilizaron algunos de los 12 intervalos tonales (o en ocasiones todos) que en la terminología musical occidental se denominan escala cromática (véase fig.). Además, algunos intervalos de la escala cromática, como el quinto, el cuarto, el tercero mayor y el sexto mayor, se utilizan más a menudo en composición y ejecución que los otros. Éstos forman la mayoría de los intervalos empleados en las escalas mayores pentatónicas y diatónicas, las dos escalas más utiliza-

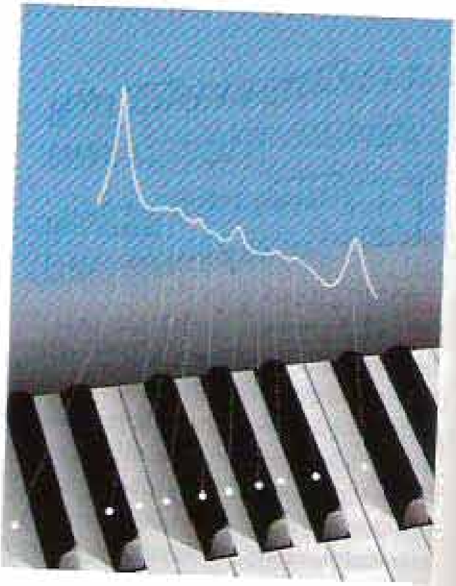


Ilustración de 10 de los 12 tonos en la escala cromática, relacionados con el teclado de un piano. La función arriba del teclado indica que estos tonos corresponden estadísticamente a picos de potencia en la palabra humana normalizada. (Tomado de Schwartz y col., 2003).

Sinopsis de la función auditiva

El sistema auditivo transforma las ondas sonoras en distintos patrones de actividad neural, que luego se integran con la información proveniente de otros sistemas sensitivos para guiar el comportamiento, incluidos los movimientos de orientación hacia estímulos acústicos y la comunicación dentro de una especie. La primera etapa de esta transformación se desarrolla en los oídos externo y medio, que recogen las ondas sonoras y amplifican su presión, das en música en todo el mundo. Nuevamente no hay explicación alguna con principios de estas preferencias entre todos los intervalos posibles dentro de la octava.

Tal vez la cuestión más fundamental en música –y seguramente el común denominador de toda la tonalidad musical– es por qué ciertas combinaciones de tonos se perciben como relativamente consonantes o "armoniosas", y otras como relativamente disonantes o "no armoniosas". Estas diferencias percibidas entre las posibles combinaciones de tonos que constituyen la escala cromática son la base de la música politonal, en la que la percepción de la armonía relativa guía la composición de acordes y líneas melódicas. En los casos típicos, las combinaciones más compatibles se utilizan para transmitir "resolución" al final de una frase o una pieza musical, mientras que las combinaciones menos compatibles se utilizan para indicar una transición, la falta de resolución o para introducir un sentido de tensión en un acorde o una secuencia melódica. Al igual que las octavas y las escalas, la razón para esta fenomenología aún es un misterio.

Los enfoques clásicos para racionalizar las octavas, las escalas y la consonancia se basaron en que los intervalos musicales que corresponden a octavas, quintas y cuartas (en la terminología musical moderna) son producidos por fuentes físicas cuyas proporciones relativas (p. ej., las longitudes relativas de dos cuerdas pulsadas o sus frecuencias fundamentales) tienen relaciones de 2:1, 3:2 o 4:3, respectivamente (estas relaciones fueron descritas inicialmente por Pitágoras). Esta coincidencia de sencillez numérica y efecto perceptual ha sido tan impresionante durante siglos que los intentos por racionalizar fenómenos como consonancia y estructura de las escalas en términos de relaciones matemáticas intentaron dominar el pensamiento sobre estas cuestiones. Sin embargo, este marco conceptual no explica muchas de las observaciones perceptivas que se realizaron en el último siglo.

Otra forma de considerar el problema es en términos del fundamento biológico para desarrollar un sentido de tonalidad en primer lugar. A este respecto, un hecho pertinente es que sólo una pequeña minoría de estímulos sonoros naturales es periódica. Dado que el sistema auditivo se desarrolló en el mundo de los sonidos naturales, ese punto presumiblemente es fundamental para pensar acerca de los propósitos biológicos de la tonalidad y la música. En realidad, la mayoría de los sonidos periódicos a los que los seres humanos hubieran estado expuestos durante la evolución son los que realiza el tracto vocal humano en el proceso de comunicación, en principio prelingüísticos, pero en épocas más recientes los sonidos del lenguaje (véase cap. 26). Por lo tanto, el desarrollo de un sentido de tonalidad permitiría a los oyentes responder no sólo a distinciones entre los diferentes sonidos del lenguaje que son importantes para comprender el lenguaje hablado, sino también a la información acerca del sexo, la edad y el estado emocional probables del interlocutor. Por lo tanto, puede ser que la música refleje la ventaja de facilitar la capacidad del oyente para recoger la intención lingüística y el estado biológico de los individuos a través de sus emisiones vocales.

Bibliografía

Burns, E. M. (1999) Intervals, scales, and tuning. En *The Psychology of Music*, D. Deutsch (dir.) New York: Academic Press, pp. 215-264.

Carterette, E. C. y R. A. Kendall (1999) Comparative music perception and cognition. En *The Psychology of Music*, D. Deutsch (dir.) New York: Academic Press.

Lewicki, M. S. (2002) Efficient coding of natural sounds. Nature Neurosci. 5: 356-363.

Pierce, J. R. (1983, 1992) *The Science of Musical Sound*. New York: W.H. Freeman and Co., capítulos 4-6.

Plomp, R. y W. J. Levelt (1965) Tonal consonance and critical bandwidth. *J. Acoust. Soc. Amer.* 28: 548-560.

Rasch, R. y R. Plomp (1999) The perception of musical tones. En *The Psychology of Music*, D. Deutsch (dir.) New York: Academic Press, pp. 89-112.

Schwartz, D. A., C. Q. Howe and D. Purves (2003) The statistical structure of human speech sounds predicts musical universals. J. Neurosci. 23: 7160-7168.

Terhardt, E. (1974) Pitch, consonance, and harmony. *J. Acoust. Soc. Amer.* 55: 1061-1069.

de modo que la energía sonora en el aire puede transmitirse de manera satisfactoria a la cóclea llena de líquido del oído interno. En el oído interno se desarrolla una serie de procesos bioquímicos que descomponen la señal en componentes sinusoidales más simples, con el resultado de que la frecuencia, la amplitud y la fase de la señal original son transducidos fielmente por las **células ciliadas** y codificados por la actividad eléctrica de las **fibras del nervio auditivo**. Un producto de este proceso de descomposición acústica es la representación sistemática de la frecuencia del sonido a lo largo de la cóclea, denominada **tonotopía**, característica organizacional importante preservada en todas las vías auditivas centrales. La primera etapa del procesamiento central se desarrolla en el núcleo coclear, donde la información auditiva periférica diverge en algunas vías centrales paralelas. En consecuencia, las eferencias del núcleo coclear tienen varios puntos diana. Uno de éstos es el complejo olivar superior, primer lugar donde interactúa la información proveniente de los dos oídos y sitio del procesamiento inicial de las señales que permite a los oyentes localizar el sonido en el espacio. El núcleo coclear también se proyecta en el colículo inferior del mesencéfalo, centro integrador importante y primer lugar donde la información puede interactuar con el sistema motor. El colículo inferior es una estación obligatoria para la información que llega al tálamo y la corteza, donde se procesan aspectos integradores adicionales (como armónicos y combinaciones temporales) del sonido, especialmente relevantes para la palabra y la música (recuadro B). La gran cantidad de estaciones entre la periferia auditiva y la corteza excede en mucho a las de otros sistemas sensitivos, lo que proporciona una señal de que la percepción de la comunicación y los sonidos ambientales es un proceso neural especialmente intensivo. Además, tanto el sistema auditivo periférico como el central están "modulados" a vocalizaciones de comunicación coespecíficas, que señalan la evolución interdependiente de los sistemas neurales utilizados para generar y percibir estas señales.

Oído externo

El oído externo, que presenta el **pabellón auricular**, la **concha auricular** y el **meato auditivo**, recoge la energía sonora y la concentra en el tímpano o la **membrana timpánica** (fig. 12-3). Una consecuencia de la configuración del conducto auditivo humano es reforzar de manera selectiva la presión sonora 30 a 100 veces para las frecuencias de alrededor de 3 kHz a través de efectos de resonancia pasiva. Esta amplificación hace que los seres humanos sean en especial sensibles a las frecuencias en el intervalo de 2-5 kHz; y también explica por qué son particularmente propensos a la pérdida auditiva cerca de esta frecuencia luego de la exposición a ruidos intensos de banda ancha, como los generados por maquinarias pesadas o explosivos potentes (véase recuadro A). La sensibilidad a este intervalo de frecuencias en el sistema auditivo humano parece relacionarse directamente con la percepción de la palabra: aunque la palabra humana es una señal de banda ancha, la energía de las consonantes explosivas (p. ej., *ba* y *pa*) que distinguen diferentes fonemas (los sonidos elementales de la palabra humana) está concentrada alrededor de los 3 kHz (véase el recuadro A en cap. 26). Por lo tanto, la pérdida auditiva selectiva en el intervalo de 2-5 kHz degrada en forma desproporcionada el reconocimiento de la palabra. La mayor parte de la comunicación vocal se desarrolla en el intervalo de bajo kilohertz para superar el ruido ambiental; como ya mencionamos, la generación de frecuencias más altas es difícil en los animales del tamaño de los seres humanos.

Una segunda función importante del pabellón y la concha auricular es filtrar selectivamente diferentes frecuencias de sonido para brindar señales acerca de la elevación de la fuente sonora. Las circunvoluciones del pabellón tienen esa forma para que el oído externo transmita más componentes de frecuencia alta desde una fuente elevada que desde la misma fuente a nivel del oído. Este efecto puede demostrarse al registrar los sonidos desde diferentes elevaciones después de que atravesaron un oído externo "artificial"; cuando los sonidos registrados se emiten de nuevo a través de audífonos, de modo que toda la serie se encuentre en la misma elevación con respecto al oyente,

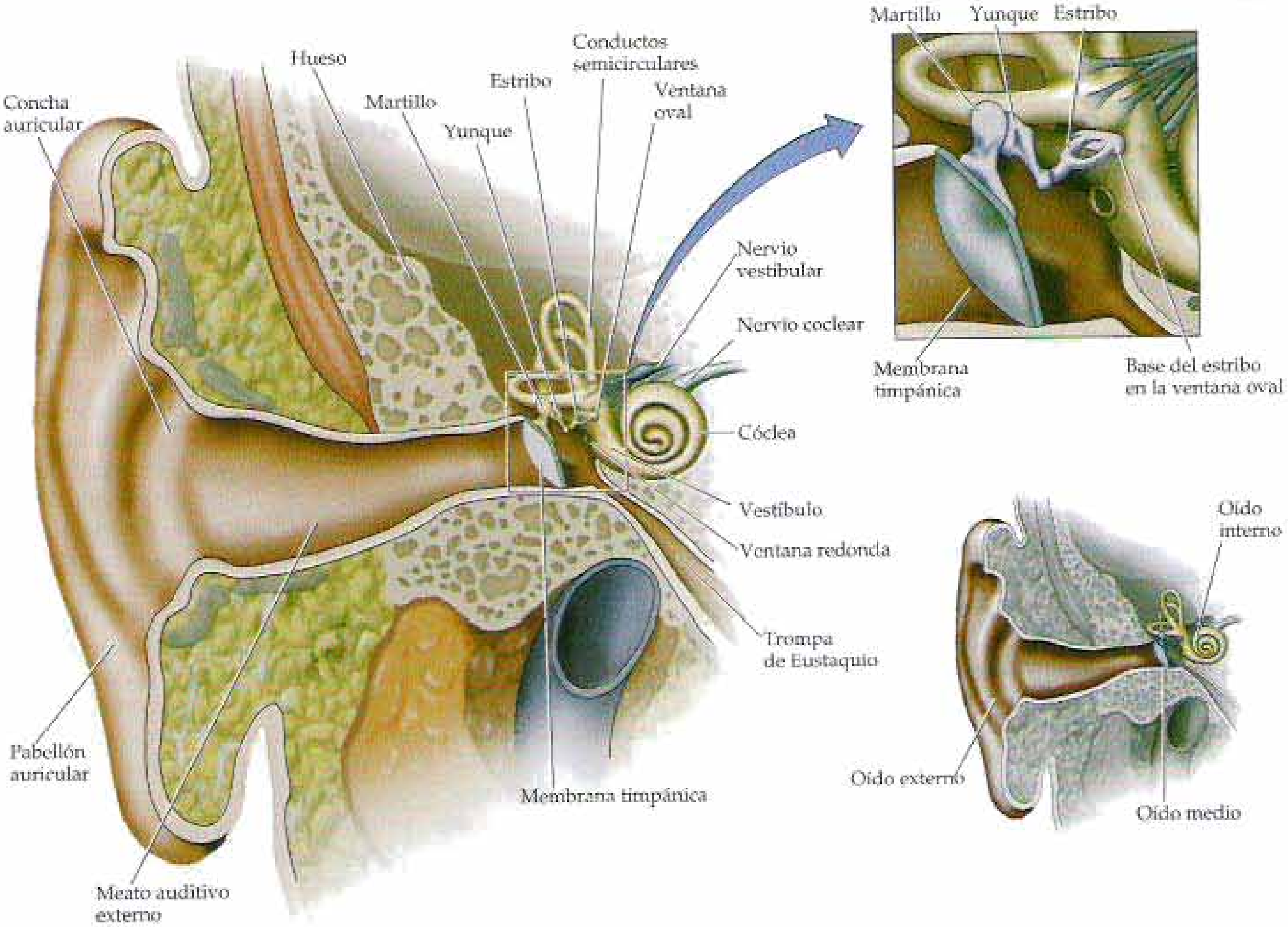

Concha auricular
Hueso
Martillo
Yunque
Estribo
Conductos semicirculares
Ventana oval
Nervio vestibular
Nervio coclear
Cóclea
Vestíbulo
Ventana redonda
Trompa de Eustaquio
Membrana timpánica
Pabellón auricular
Meato auditivo externo
Martillo
Yunque
Estribo
Membrana timpánica
Base del estribo en la ventana oval
Oído interno
Oído externo
Oído medio

Fig. 12-3. Oído humano. Obsérvese el área de superficie grande de la membrana timpánica (tímpano) en relación con la ventana oval, característica que facilita la transmisión de los sonidos por el aire hasta la cóclea llena de líquido.

los registros provenientes de elevaciones más altas parecen venir de posiciones superiores en el espacio que los registros desde elevaciones más bajas.

Oído medio

Los sonidos que impactan sobre el oído externo son transmitidos por el aire; sin embargo, el medio ambiente dentro del oído interno, donde las vibraciones inducidas por el sonido se convierten en impulsos neurales, es acuoso. La función principal del oído medio es relacionar los sonidos transmitidos por el aire de impedancia relativamente baja con el líquido de impedancia más alta del oído interno. En este contexto el término impedancia describe la resistencia del medio al movimiento. En condiciones normales, cuando el sonido se propaga desde un medio de baja impedancia como el aire hacia un medio de impedancia mucho mayor como el agua, casi toda la energía acústica (más del 99,9%) se refleja. El oído medio (véase fig. 12-3) supera este problema y asegura la transmisión de la energía sonora a través del límite aire-líquido reforzando la presión medida en la membrana timpánica casi 200 veces en el momento en que alcanza el oído interno.

Recuadro C

Pérdida auditiva neurosensorial e implantes cocleares

Las mismas características que tornan la periferia auditiva exquisitamente sensible para detectar los sonidos transmitidos por el aire también la hacen muy vulnerable al daño. Con mucho, las formas más frecuentes de pérdida auditiva involucran el sistema auditivo periférico, esto es, las estructuras que transmiten y transducen sonidos en impulsos neurales. Los déficit auditivos monoaurales constituyen el síntoma que define una pérdida de audición periférica, porque el daño unilateral en el tronco del encéfalo auditivo o por encima de él conduce a un déficit biaural (debido a la organización bilateral extensa del sistema auditivo central). A su vez, las lesiones auditivas periféricas pueden dividirse en pérdidas auditivas de conducción, que involucran el daño del oído externo o medio, y pérdida auditiva neurosensorial, que surgen del daño del oído interno, más típicamente de las células ciliadas cocleares o el VIII nervio en sí. Aunque ambas formas de pérdida auditiva periférica se manifiestan como un umbral elevado para la audición del lado afectado, sus diagnósticos y tratamientos difieren.

La pérdida auditiva de conducción puede deberse a la oclusión del conducto auditivo por cera o cuerpos extraños, la rotura de la membrana timpánica en sí o la osificación artrítica de los huesos del oído medio. Por el contrario, la pérdida auditiva neurosensorial suele deberse a lesiones congénitas o ambientales que conducen a la pérdida de células ciliadas (véase recuadro A) o al daño del octavo nervio. Dado que las células ciliadas son relativamente escasas y no se regeneran, su depleción conduce a una disminución de la capacidad para detectar sonidos. Se puede utilizar la prueba de Weber, una prueba sencilla en la que se usa un diapasón, para distinguir entre estas dos formas de pérdida auditiva. Si se coloca un diapasón que resuena (~ 256 Hz) sobre el vértex, un paciente con hipoacusia de conducción comunicará que el sonido es más intenso en el oído afectado. En el estado "tapado", los sonidos que se propagan a través del cráneo no se disipan tan libremente otra vez a través del conducto auditivo y por lo tanto se transmite una mayor cantidad de energía sonora hasta la cóclea del lado bloqueado. Por el contrario, un paciente con una pérdida auditiva neurosensorial monoaural comunicará que una prueba de Weber suena más intensa del lado intacto, porque aun cuando el oído interno puede vibrar por igual de los dos lados, el dañado no puede transducir esta vibración en una señal neural.

El tratamiento también difiere para estos dos tipos de sordera. Se utiliza un audífono para reforzar los sonidos para compensar la reducción de la eficiencia del aparato conductivo en las pérdidas auditivas de conducción. Estos dispositivos en miniatura se insertan en el conducto auditivo y contienen un micrófono y un parlante, así como un amplificador. Una limitación de los audífonos es que a menudo proporcionan curvas de amplificación algo planas, que pueden interferir con la audición en los entornos ruidosos; además, no logran un alto grado de direccionalidad. El uso de estrategias de procesamiento digitalizado de señales en parte supera estos problemas, y los audífonos obviamente proporcionan beneficios importantes a muchos individuos.

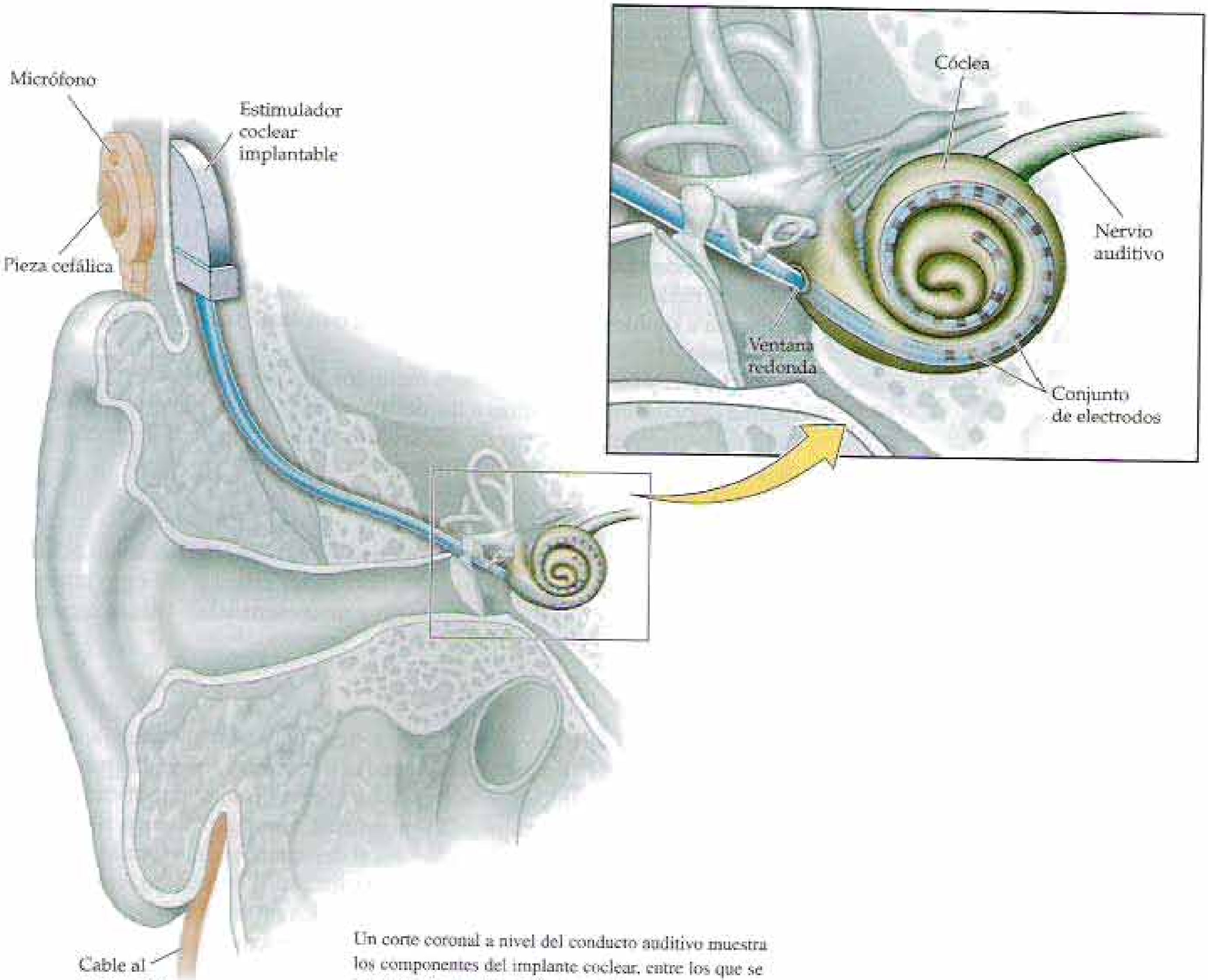
El tratamiento de la pérdida auditiva neurosensorial es más complicado e invasivo; los audífonos convencionales no son útiles, porque ningún grado de amplificación mecánica puede compensar la incapacidad para generar o transmitir un impulso neural desde la cóclea. Sin embargo, si el VIII nervio está intacto, se pueden utilizar implantes cocleares para restablecer parcialmente la audición. El implante coclear consiste en un micrófono montado periféricamente y un procesador digital de señales que transforma un sonido en sus componentes espectrales, y elementos electrónicos adicionales que utilizan esta información para activar diferentes combinaciones en una disposición de electrodos estimuladores filiformes en varios sitios. El electrodo se inserta en la cóclea a través de la ventana redonda (véase fig.) y se posiciona a lo largo de la membrana basilar organizada en forma tonotópica y las terminaciones del VIII par. Esta colocación permite la estimulación eléctrica del nervio de una forma que imita algunos aspectos de la descomposición espectral realizada normalmente por la cóclea.

Los implantes cocleares pueden ser notablemente eficaces para restablecer la audición en individuos con daño de las células ciliadas, al permitirles participar en la comunicación hablada. A pesar de este éxito en el tratamiento de los que perdieron su audición *después* de haber aprendido a hablar, aún se discute si los implantes cocleares pueden permitir el desarrollo del lenguaje hablado en individuos con sordera congénita. Aunque no pueden ayudar a los pacientes con daño del VIII nervio, se están desarrollando implantes para el tronco del encéfalo que utilizan un enfoque conceptualmente similar para estimular los núcleos cocleares de forma directa y evitar toda la periferia auditiva.

Bibliografía

RAMSDEN, R. T. (2002) Cochlear implants and brain stem implants. Brit. Med. Bull. 63: 183-193.

RAUSCHECKER, J. P. y R. V. SHANNON (2002) Sending sound to the brain. Science. 295: 1025-1029.


Micrófono
Estimulador coclear implantable
Pieza cefálica
Cable al procesador del lenguaje
Cóclea
Nervio auditivo
Ventana redonda
Conjunto de electrodos

Un corte coronal a nivel del conducto auditivo muestra los componentes del implante coclear, entre los que se incluyen el electrodo estimulador filamentoso insertado en la cóclea a través de la ventana redonda.

En el oído medio se desarrollan dos procesos mecánicos para lograr esta gran ganancia de presión. El refuerzo primero y principal se logra al concentrar la fuerza que recibe la membrana timpánica, de diámetro relativamente grande, sobre la **ventana oval** de diámetro mucho menor; ésta es el sitio donde los huesos del oído medio hacen contacto con el oído interno. Un segundo proceso se basa en la ventaja mecánica obtenida por la acción palanca de los tres pequeños huesos interconectados del oído medio o **huesecillos** (esto es, el martillo, el yunque y el estribo; véase fig. 12-3) que comprenden la membrana timpánica con la ventana oval. Las **pérdidas auditivas de conducción**, que comprenden el daño del oído externo o medio, reducen la eficiencia con la que se transfiere la energía sonora al oído interno y pueden superarse parcialmente mediante el refuerzo artificial de los niveles de la presión sonora con un auxiliar auditivo externo (recuadro C). En la audición normal la eficiencia de la transmisión del sonido hacia el oído interno también está regulada por dos músculos pequeños en el oído medio, el tensor del tímpano, inervado por el nervio craneal V y el músculo del estribo, inervado por el nervio craneal VII (véase apéndice A). La flexión de estos músculos, desencadenada automáticamente por ruidos intensos o durante la vocalización autogenerada, endurece los huesecillos y reduce la cantidad de energía sonora transmitida hasta la cóclea, lo que sirve para proteger el oído interno. Por el contrario, los trastornos que conducen a una parálisis fláccida de cualquiera de estos músculos, como la parálisis de Bell (nervio VII), puede desencadenar una sensibilidad dolorosa a sonidos de intensidad moderada o incluso baja, conocida como **hiperacusia**.

El hueso y los tejidos blandos, incluidos los que rodean el oído interno, tienen impedancias próximas a las del agua. Por lo tanto, aun en ausencia de una membrana timpánica o de huesecillos del oído medio, las vibraciones acústicas pueden transferirse directamente a través de los huesos y los tejidos de la cabeza hasta el oído interno. En la práctica clínica se puede explorar la conducción ósea utilizando una prueba sencilla que comprende un diapasón para determinar si la pérdida auditiva se debe a problemas de conducción o si es consecuencia del daño de las células ciliadas del oído interno o el nervio auditivo en sí (**pérdida auditiva neurosensorial**; véanse recuadros A y C).

Oído interno

La cóclea del oído interno es la estructura fundamental en la vía auditiva, porque en ese lugar la energía de las ondas de presión generadas por el sonido se transforma en impulsos neurales. La cóclea no sólo amplifica las ondas sonoras y las convierte en impulsos nerviosos, sino que también actúa como un analizador de frecuencias mecánicas, al descomponer las formas de las ondas acústicas complejas en elementos más simples. Muchas características de la percepción auditiva derivan de aspectos de las propiedades físicas de la cóclea; por ende, es importante considerar esta estructura con cierto detalle.

La cóclea (del latín "caracol") es una estructura espiralada pequeña (de unos 10 mm de ancho), que desenrollada forma un tubo de unos 35 mm de longitud (figs. 12-4 y 12-5). Tanto la ventana oval como la **ventana redonda**, otra región donde el hueso está ausente rodeando a la córnea, se encuentran en el extremo basal de este tubo. La cóclea está dividida en dos partes desde su extremo basal hasta su extremo apical por el tabique coclear, una estructura flexible que sostiene la **membrana basilar** y la **membrana tectoria**. A cada lado del tabique coclear hay cámaras llenas de líquido, llamadas **rampa vestibular** y **rampa timpánica**; un canal distinto, la **rampa media**, se encuentra en el interior del tabique coclear. El tabique coclear no se extiende en todo el recorrido hasta el extremo apical de la cóclea; en cambio, hay un orificio, conocido como **helicotrema**, que une la rampa vestibular con la rampa timpánica, permitiendo que su líquido, conocido como **perilinfa**, se mezcle. Una consecuencia de esta disposición estructural es que el movimiento hacia adentro de la ventana oval desplaza el líquido del oído interno, y hace que la ventana redonda protruya ligeramente hacia afuera y deforme el tabique coclear.

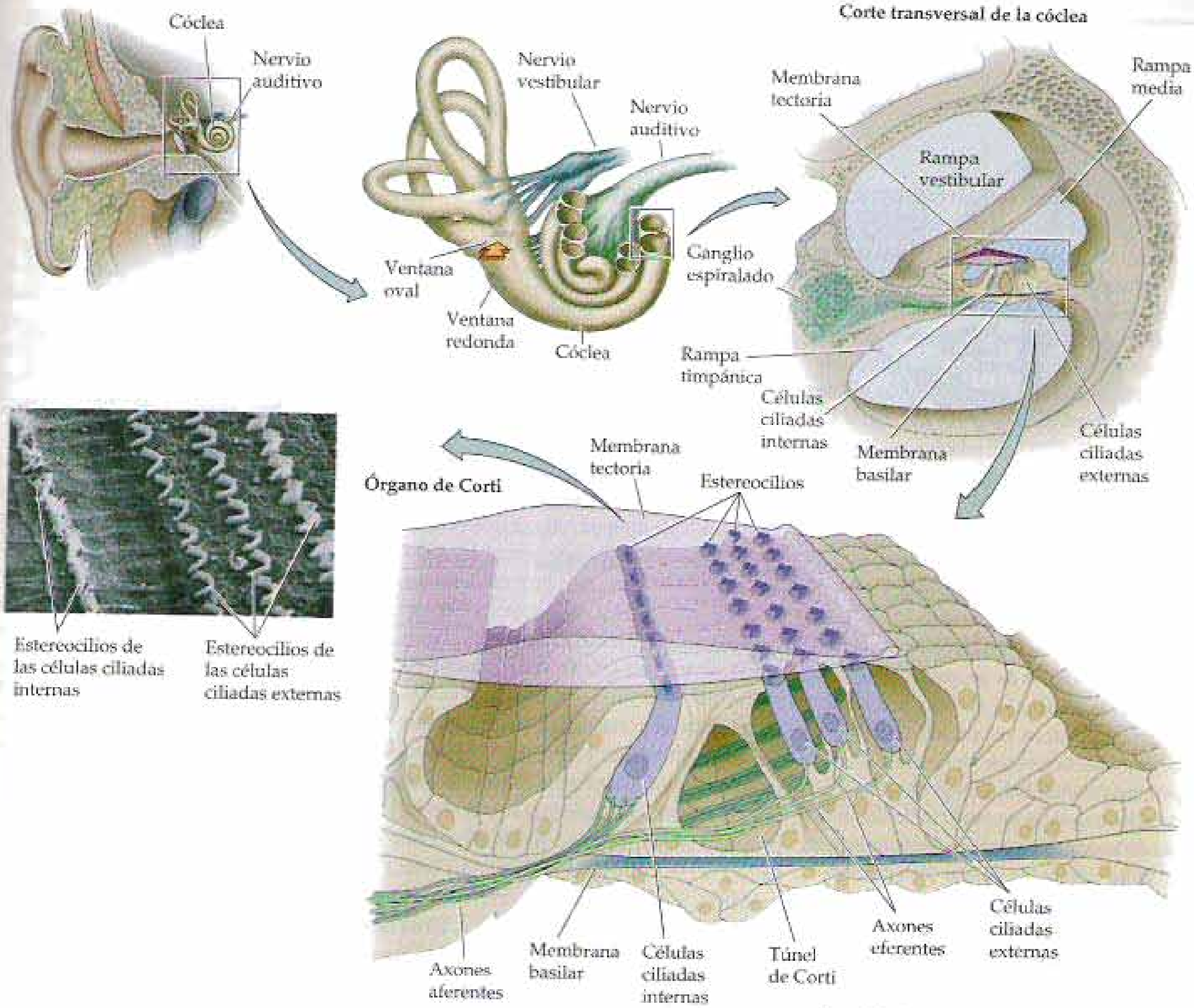

Cóclea
Nervio auditivo
Nervio vestibular
Nervio auditivo
Ventana oval
Ventana redonda
Cóclea
Ganglio espiralado
Corte transversal de la cóclea
Membrana tectoria
Rampa media
Rampa vestibular
Rampa timpánica
Células ciliadas internas
Membrana basilar
Células ciliadas externas
Estereocilios de las células ciliadas internas
Estereocilios de las células ciliadas externas
Membrana tectoria
Órgano de Corti
Estereocilios
Axones aferentes
Membrana basilar
Células ciliadas internas
Túnel de Corti
Axones eferentes
Células ciliadas externas

Fig. 12-4. Cóclea, vista de frente (izquierda superior) y en corte transversal (paneles ulteriores). El estribo transfiere la fuerza desde la membrana timpánica hasta la ventana oval. El corte transversal de la cóclea muestra la rampa media entre las rampas vestibular y timpánica. La ampliación del órgano de Corti muestra que las células ciliadas se localizan entre las membranas basilar y tectoria; la última está transparente en el dibujo lineal y se eliminó de la microfotografía electrónica de barrido. El nombre de las células ciliadas se debe a sus manojos de estereocilios; las células ciliadas internas reciben estímulos aferentes desde el VIII par, mientras que las células ciliadas externas reciben principalmente estímulos eferentes. (Microfotografía tomada de Kessel y Kardon, 1979.)

La forma en que vibra la membrana basilar en respuesta al sonido es la clave para comprender la función coclear. Las mediciones de la vibración de diferentes partes de la membrana basilar, así como de las frecuencias de descarga de las fibras individuales del nervio auditivo que terminan en su recorrido, muestran que ambas características están altamente sintonizadas; o sea, son mayores en respuesta a un sonido de una frecuencia específica. La sintonización de frecuencias dentro del oído interno se atribuye en parte a la geometría de la membrana basilar, que es más ancha y más flexible en el extremo apical, y más estrecha y más rígida en el extremo basal. Una característica de un sistema de este tipo es que independientemente de donde se le aporte la energía, el movimiento siempre comienza en el extremo rígido (esto es, la base) y luego se propaga hasta el extremo más flexible (osea, el ápex). George von Békésy, que trabajaba en la Harvard University, demostró que una membrana que varía de manera sistemática en ancho y flexibilidad gene-

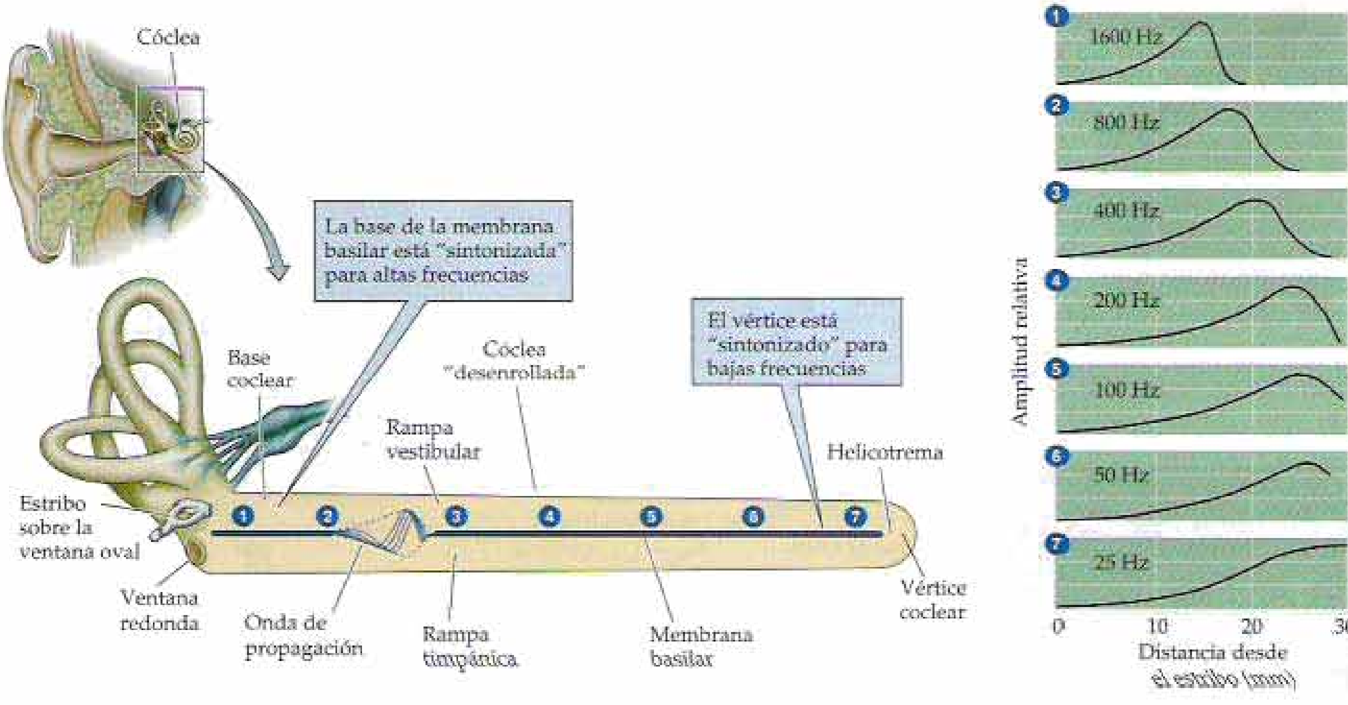

Cóclea
La base de la membrana basilar está "sintonizada" para altas frecuencias
El vértice está "sintonizado" para bajas frecuencias
Base coclear
Cóclea "desenrollada"
Rampa vestibular
Helicotrema
Estribo sobre la ventana oval
Ventana redonda
Onda de propagación
Rampa timpánica
Membrana basilar
Vértice coclear
1
2
3
4
5
6
7
1600 Hz
800 Hz
400 Hz
200 Hz
100 Hz
50 Hz
25 Hz
Amplitud relativa
0
10
20
Distancia desde el estribo (mm)

Fig. 12-5. Ondas de propagación a lo largo de la cóclea. Se muestra una onda de propagación en un instante dado a lo largo de la cóclea, que se desenrolló para mayor claridad. Los gráficos a la derecha muestran un perfil de la amplitud de la onda de propagación a lo largo de la membrana basilar para diferentes frecuencias y muestran que la posición (o sea, 1-7) donde la onda de propagación alcanza su amplitud máxima varía directamente con la frecuencia de estimulación. (Dibujo tomado de Dallos, 1992; gráficos tomados de von Békésy, 1960.)

ra vibraciones máximas en diferentes posiciones en función de la frecuen
del estímulo (fig. 12-5). Con el empleo de modelos tubulares y cócleas
manas tomadas de cadáveres, este autor observó que un estímulo auditivo
cia una **onda de propagación** de la misma frecuencia en la cóclea, que
propaga desde la base hacia el vértice de la membrana basilar, crece en
plitud y disminuye de velocidad hasta alcanzar un punto de desplazamie
máximo. Este punto está determinado por la frecuencia del sonido. Los p
tos que responden a frecuencias altas se encuentran en la base de la memb
na basilar donde es más rígida, y los puntos que responden a frecuencias
jas están en el vértice, lo que da origen a un mapeo topográfico de frecu
cias (o sea, a la **tonotopía**). Una característica importante es que los soni
complejos producen un patrón de vibración equivalente a la superposición
vibraciones generadas por los tonos individuales que forman ese sonido co
plejo, lo que explica así la función coclear relacionada con la descomposic
de las ondas acústicas. Este proceso de descomposición espectral parece
una estrategia importante para detectar las distintas combinaciones de ar
nicos que distinguen diferentes sonidos naturales. En efecto, la tonotopía
tá conservada en gran parte del sistema auditivo, incluida la corteza auditi
lo que sugiere que es importante para el procesamiento de la palabra.

Von Békésy propuso un modelo pasivo de la mecánica coclear basado
la premisa de que la membrana basilar actúa como una serie de resonado
conectados, de manera muy similar a un conjunto concatenado de diapa
nes. Postuló que cada punto sobre la membrana basilar tiene una frecuen
característica en la que vibra de modo más eficiente; debido a que físicam
te se relacionaba con áreas adyacentes de la membrana, cada punto tamb
vibraba (con una facilidad algo menor) en otras frecuencias, lo que perm
así la transmisión de la onda de propagación. Sin embargo, en la actuali
está claro que la sintonización de la periferia auditiva, ya sea medida en

Recuadro D

El dulce sonido de la distorsión

Ya en la primera mitad del siglo XVIII, compositores musicales como G. Tartini y W. A. Sorge descubrieron que al ejecutar pares de tonos se escuchaban otros tonos que no estaban presentes en el estímulo original. Estos tonos de combinación, fc, se relacionaban matemáticamente con los tonos ejecutados, f_1 y f_2 ($f_2 > f_1$), por la fórmula

$$fc = mf_1 \pm nf_2$$

donde *m* y *n* son enteros positivos. Se utilizaron tonos de combinación para distintos efectos composicionales, ya que pueden fortalecer la textura armónica de un acorde. Además, los fabricantes de órganos usaban a veces el tono diferencia (f_2 -f_1) creado por dos tubos de órgano más pequeños para producir los tonos en extremo bajos que de otro modo exigirían la construcción de un tubo especialmente grande.

Algunos experimentos modernos indican que este producto de la distorsión se debe al menos en parte a las propiedades no lineales del oído interno. M. Ruggero y col. colocaron pequeñas bolitas de vidrio (10-30 mm de diámetro) sobre la membrana basilar de un animal anestesiado y luego determinaron su velocidad en la respuesta a diferentes combinaciones de tonos midiendo el desplazamiento Doppler de la luz láser reflejada desde las bolitas. Cuando se producían los dos tonos en el oído, la membrana basilar vibraba no sólo con estas dos frecuencias sino también con otras predichas por la fórmula anterior.

En algunos experimentos afines en células ciliadas estudiadas in vitro se demostró que estas no linealidades son resultado de las propiedades de la conexión mecánica del aparato de transducción. Al mover sinusoidalmente el penacho ciliar con una fibra de vidrio revestida en metal, A. J. Hudspeth y col. observaron que el penacho ciliar ejerce una fuerza en la misma frecuencia. Sin embargo, cuando se aplicaron de manera simultánea dos sinusoides, las fuerzas ejercidas por el penacho ciliar se desarrollaban no sólo en las frecuencias primarias, sino también en varias frecuencias de combinación. Estos productos de la distorsión se deben al aparato de transducción, dado que el bloqueo de los canales de transducción hace que las fuerzas ejercidas en las frecuencias de combinación desaparezcan, aun cuando las fuerzas en las frecuencias primarias aún no se afecten. Al parecer, las conexiones de los extremos agregan una elasticidad extra al penacho ciliar en el pequeño rango de movimientos sobre los cuales varían los canales de transducción entre los estados cerrado y abierto. Si las distorsiones no lineales de las vibraciones de la membrana basilar surgen de las propiedades del penacho ciliar, entonces es probable que las células ciliadas puedan influir realmente en el movimiento de la membrana basilar, lo que explica así la sensibilidad extrema de la cóclea. Según parece, el precio de poder escuchar diferentes tonos es la distorsión para un mecanismo de transducción exquisitamente rápido y sensible.

Bibliografía

Jaramillo, F., V. S. Markin y A. J. Hudspeth (1993) Auditory illusions and the single hair cell. Nature 364: 527-529.

Planchart, A. E. (1960) A study of the theories of Giusseppe Tartini. J. Music Theory, 4: 32-61.

Robles, L., A. Ruggero y N. C. Rich (1991) Two-tone distorsion in the basilar membrane of the cochlea. Nature 439: 413-414.

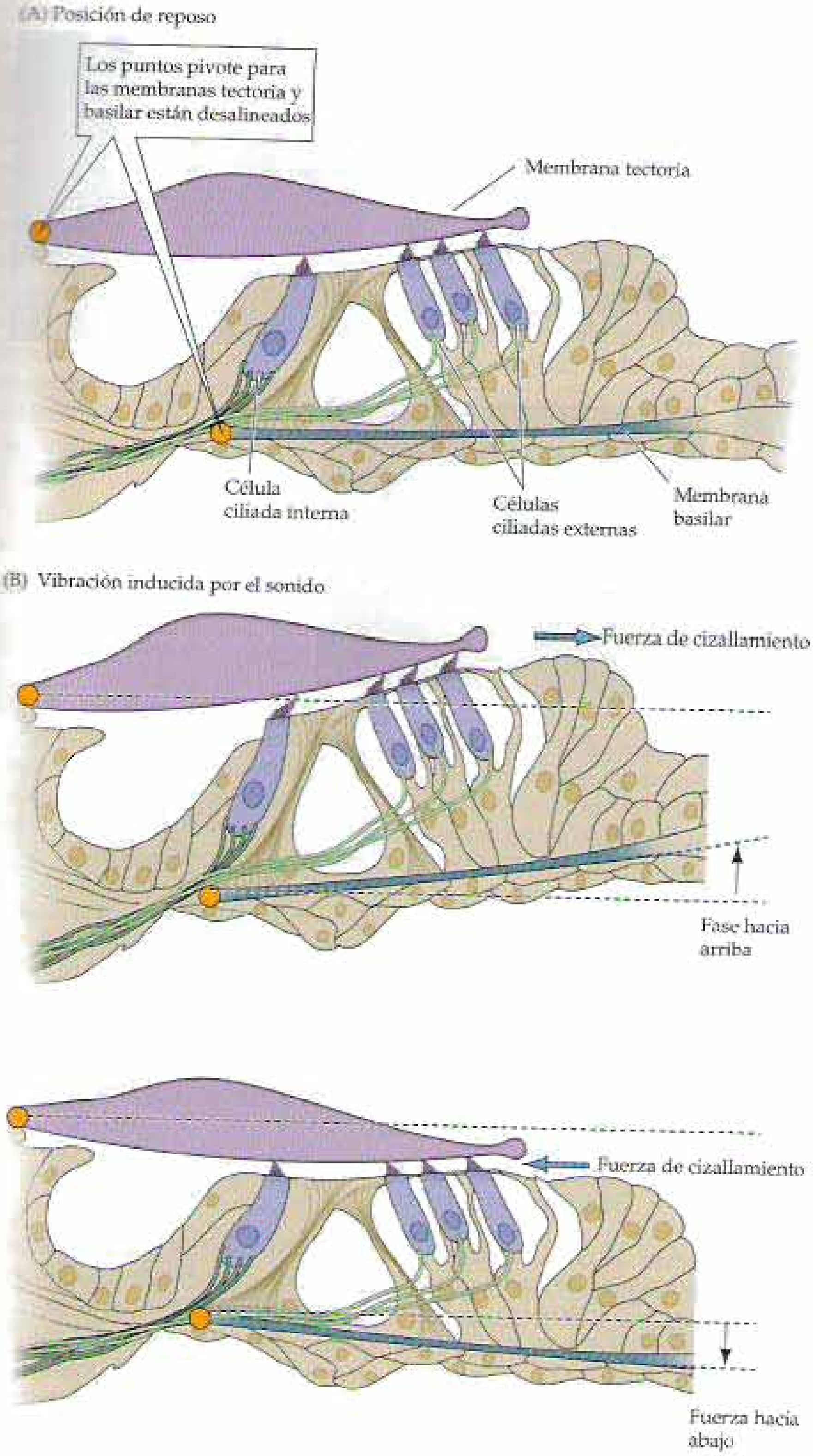
membrana basilar o registrada en la actividad eléctrica de las fibras del nervio auditivo, es demasiado aguda como para explicarse sólo por una mecánica pasiva. Con intensidades de sonido muy bajas, la membrana basilar vibra mucho más de lo que se podría predecir por la extrapolación lineal del movimiento medido con altas intensidades. Por lo tanto, la sensibilidad del oído surge de un proceso biomecánico activo, así como de las propiedades resonantes pasivas (recuadro D). Las células ciliadas externas, que junto con las células ciliadas internas comprenden las células sensoriales del oído interno, son las estructuras que impulsan este proceso activo.

El movimiento de la onda de propagación inicia la transducción sensitiva al desplazar las células ciliadas que se ubican en la parte superior de la membrana basilar. Dado que estas estructuras están fijadas en diferentes posiciones, el componente vertical de la onda de propagación se traduce en un movimiento de cizallamiento entre la membrana basilar y la membrana tectoria suprayacente (fig. 12-6). Este movimiento inclina unas pequeñas prolongaciones, denominadas **estereocilios**, que protruyen desde los extremos apicales de las células ciliadas, y conducen a cambios de voltaje a través de la membrana de las células ciliadas. En la sección siguiente consideraremos de qué modo la inclinación de los estereocilios conduce a potenciales del receptor en las células ciliadas.

Células ciliadas y transducción mecanoeléctrica de las ondas sonoras

La célula ciliada es un logro evolutivo que resuelve el problema de la transformación de la energía vibratoria en una señal eléctrica. La escala en la que opera la célula ciliada es en verdad asombrosa. En los límites de la audición humana, las células ciliadas pueden detectar fielmente movimientos de dimensiones atómicas, y responder en décimas de microsegundos. Además, las células ciliadas pueden adaptarse con rapidez a los estímulos constantes permitiendo así que el oyente extraiga señales de un ambiente ruidoso.

La célula ciliada es una célula epitelial con forma de frasco denominada así por el manojo de prolongaciones similares a cilios que protruye desde su extremo apical hacia la rampa media. Cada penacho ciliar contiene entre 30 y algunos cientos de estereocilios dispuestos hexagonalmente, con un **quinocilio** más alto (fig. 12-7A). A pesar de sus nombres, sólo el quinocilio es una verdadera estructura ciliar, con los dos tubos centrales característicos rodeados por nueve túbulos en dobletes que definen los cilios (fig. 12-7B). La función del quinocilio no está clara, y en realidad en la cóclea de los seres humanos y otros mamíferos desaparece poco después del nacimiento (fig. 12-7C). Los estereocilios son más simples y sólo contienen un citoesqueleto de actina. Cada estereocilio se va aguzando donde se inserta en la membrana apical, para formar una bisagra sobre la que puede girar (fig. 12-7D). Los estereocilios están graduados en altura y están dispuestos de forma bilateralmente simétrica (en las células ciliadas vestibulares, este plano pasa a través del quinocilio). El desplazamiento del penacho ciliar paralelo a este plano hacia los estereocilios más altos despolariza la célula ciliada, mientras que los movimientos hacia los estereocilios más cortos producen hiperpolarización. Por el contrario, los desplazamientos perpendiculares al plano de simetría no alteran el potencial de membrana de la célula ciliada. Los movimientos del penacho ciliar en el umbral de audición son de alrededor de 0,3 nm, diámetro aproximado de un átomo de oro. Las células ciliadas pueden convertir el desplazamiento del manojo de estereocilios en un potencial eléctrico de tan sólo 10 microsegundos; como se describe más adelante, esa velocidad es necesaria para la localización precisa de la fuente del sonido. Esta necesidad de una resolución en microsegundos impone ciertas limitaciones sobre el mecanismo de transducción y descarta las vías de los segundos mensajeros relativamente lentas utilizadas en la transducción visual y olfatoria (véanse caps. 7, 10 y 14); se necesita un canal de transducción directo con puerta mecánica para operarlo de manera rápida. Es evidente que las estructuras filamentosas que conectan los extremos de los estereocilios adyacentes, conocidas como **conexiones de los extremos**, abren directamente canales de transducción selectivos para cationes cuando son estiradas, lo que permite que fluyan iones K^+ hacia la célula (véase fig. 12-7D). A medida que los estereocilios conec-



(A) Posición de reposo

(B) Vibración inducida por el sonido

Los puntos pivote para las membranas tectoria y basilar están desalineados
Membrana tectoria
Célula ciliada interna
Células ciliadas externas
Membrana basilar
Fuerza de cizallamiento
Fase hacia arriba
Fuerza de cizallamiento
Fuerza hacia abajo

Fig. 12-6. El movimiento de la membrana basilar crea una fuerza de cizallamiento que inclina los estereocilios de las células ciliadas. El punto de pivote de la membrana basilar no está alineado con el punto de pivote de la membrana tectoria, de modo que cuando la membrana basilar se desplaza, la membrana tectoria se mueve a través de las partes superiores de las células ciliadas, e inclina los estereocilios.

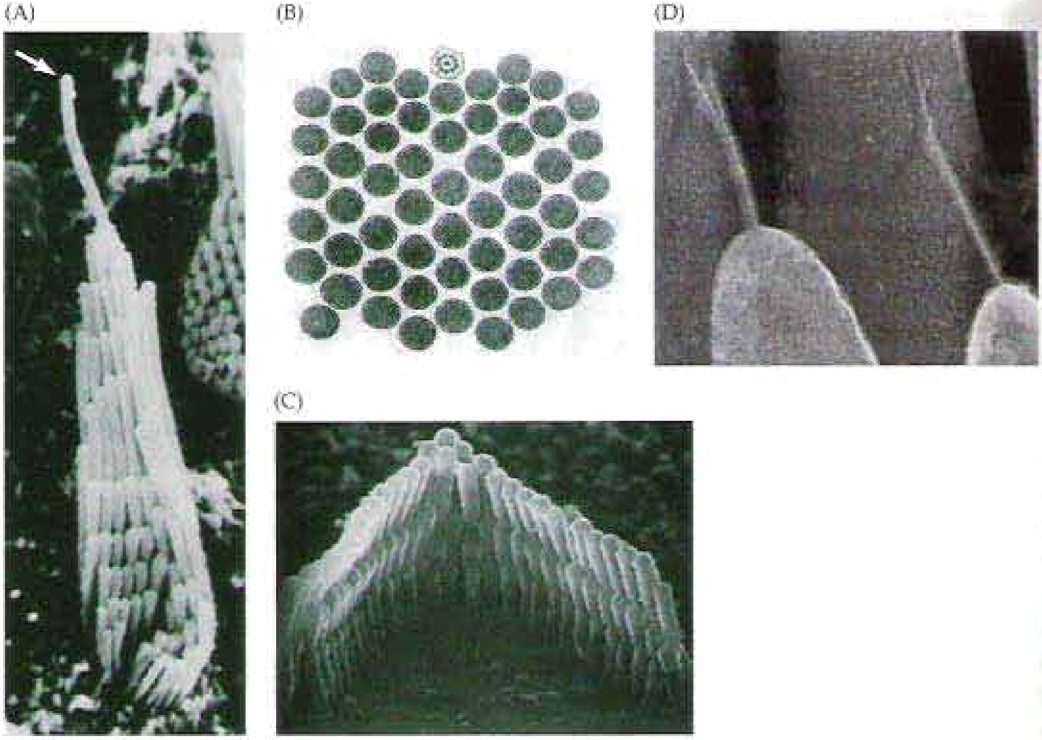


Fig. 12-7. Estructura y función del manojo ciliar en las células ciliadas vestibulares y cocleares. Los penachos ciliares vestibulares que se muestran aquí se asemejan a los de las células ciliadas cocleares, salvo por la presencia del quinocilio, el que desaparece en la cóclea de los mamíferos poco después del nacimiento. **A.** Penacho ciliar de una célula ciliada vestibular del cobayo. Esta vista muestra la altura creciente que conduce al quinocilio (flecha). **B.** El corte transversal a través del penacho ciliar vestibular muestra el conjunto 9 + 2 de microtúbulos en el quinocilio (arriba), que contrasta con la estructura más simple del filamento de actina de los estereocilios. **C.** Microfotografía electrónica de barrido del penacho de células ciliadas externas cocleares del cobayo visto a lo largo del plano de simetría en espejo. Obsérvense las longitudes graduadas de los estereocilios y la ausencia de quinocilio. **D.** Se cree que las conexiones de los extremos que conectan los estereocilios adyacentes constituyen el nexo mecánico que abre y cierra el canal de transducción. (A, tomado de Lindeman, 1973; B, tomado de Hudspeth, 1983; C, tomado de Pickles, 1988; D, tomado de Fain, 2003.)

tados se mueven de un lado a otro, la tensión sobre la conexión del extremo varía, lo que modula el flujo iónico y conduce a un potencial de receptor graduado que sigue los movimientos de los estereocilios (figs. 12-8 y 12-9). El modelo de las conexiones de los extremos también explica por qué sólo las deflexiones a lo largo del eje del penacho ciliar activan canales de transducción, dado que las conexiones de los extremos unen los estereocilios adyacentes a lo largo del eje dirigido hacia los estereocilios más altos (véase también recuadro B en cap. 13). La sensibilidad mecánica exquisita de los estereocilios también presenta riesgos sustanciales; los sonidos de alta intensidad pueden cortar el penacho ciliar y conducir a déficit auditivos profundos. Dado que los estereocilios humanos no se regeneran, al contrario de lo que se observa en peces y aves, este daño es irreversible. La pequeña cantidad de células ciliadas (un total de alrededor de 30.000 en un ser humano o de 15.000 por oído) aumenta la sensibilidad del oído interno a las agresiones ambientales y genéticas. Un objetivo importante de la investigación actual es identificar las células madre y los factores que podrían contribuir a la regeneración de las células ciliadas, lo que proporcionaría así una posible terapia para algunas formas de pérdida auditiva neurosensorial.

El conocimiento de la base iónica de la transducción de las células ciliadas avanzó mucho con los registros intracelulares efectuados a partir de estas estructuras pequeñas. La célula ciliada tiene un potencial de reposo entre -45 y -60 mV con respecto al líquido que baña el extremo basal de la célula. En el potencial de reposo, sólo está abierta una pequeña fracción de los canales de transducción. Cuando el penacho ciliar se desplaza en la dirección del estereocilio más alto, se abren más canales de transducción, lo que produce despolarización a medida que ingresa K^+ en la célula. Por su parte, la despolarización abre los canales del calcio con puerta de voltaje en la membrana de la

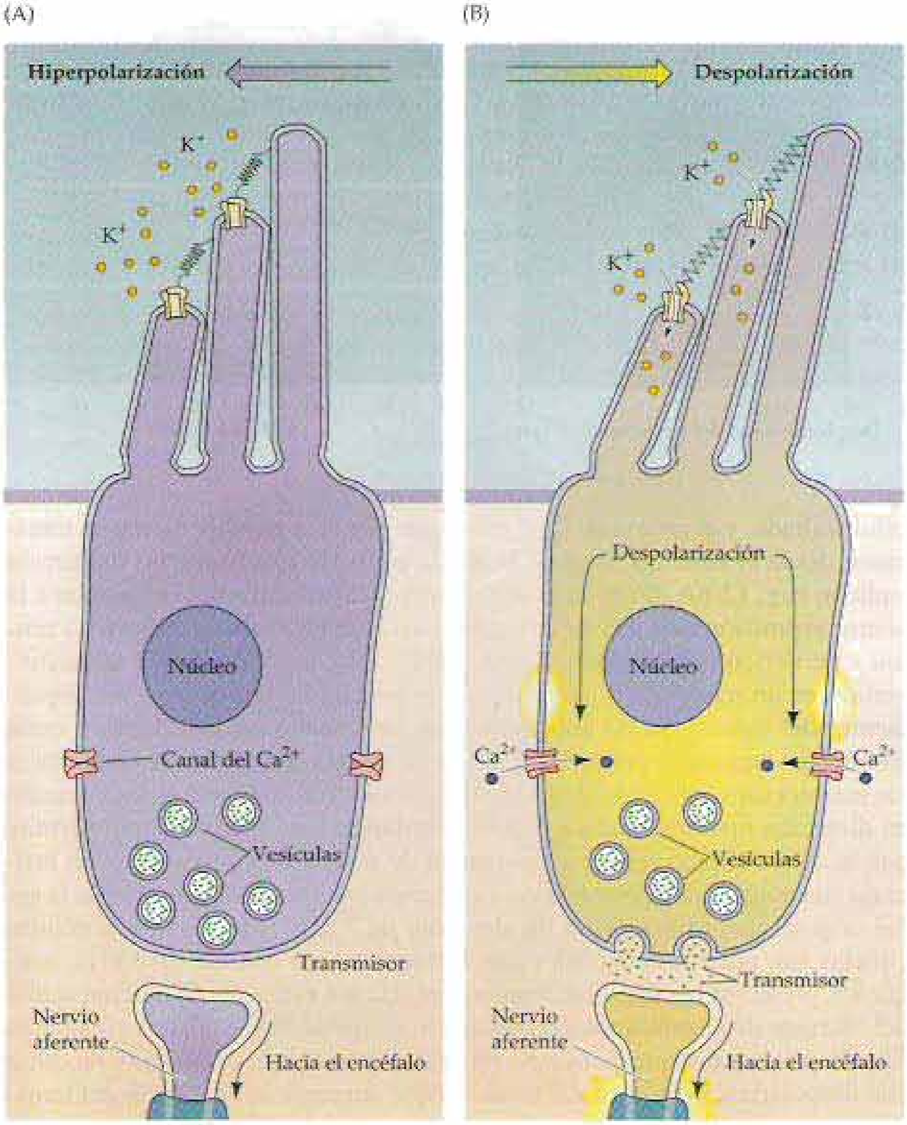

(A)
(B)
Hiperpolarización
Despolarización
K+
K+
K+
K+
Despolarización
Núcleo
Núcleo
Canal del Ca2+
Ca2+
Ca2+
Vesículas
Vesículas
Transmisor
Transmisor
Nervio aferente
Nervio aferente
Hacia el encéfalo
Hacia el encéfalo

Fig. 12-8. Transducción mecanoeléctrica mediada por las células ciliadas. **A. B.** Cuando el penacho ciliar sufre una deflexión hacia el estereocilio más alto, los canales selectivos de cationes se abren cerca de los extremos de los estereocilios y permiten que los cationes K^+ fluyan en la célula ciliada a favor de su gradiente electroquímico (véase el texto para la explicación de esta situación peculiar). La despolarización resultante de la célula ciliada abre los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje en el soma celular, y permite la entrada de calcio y la liberación del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas del nervio auditivo. (Tomado de Lewis y Hudspeth, 1983.)

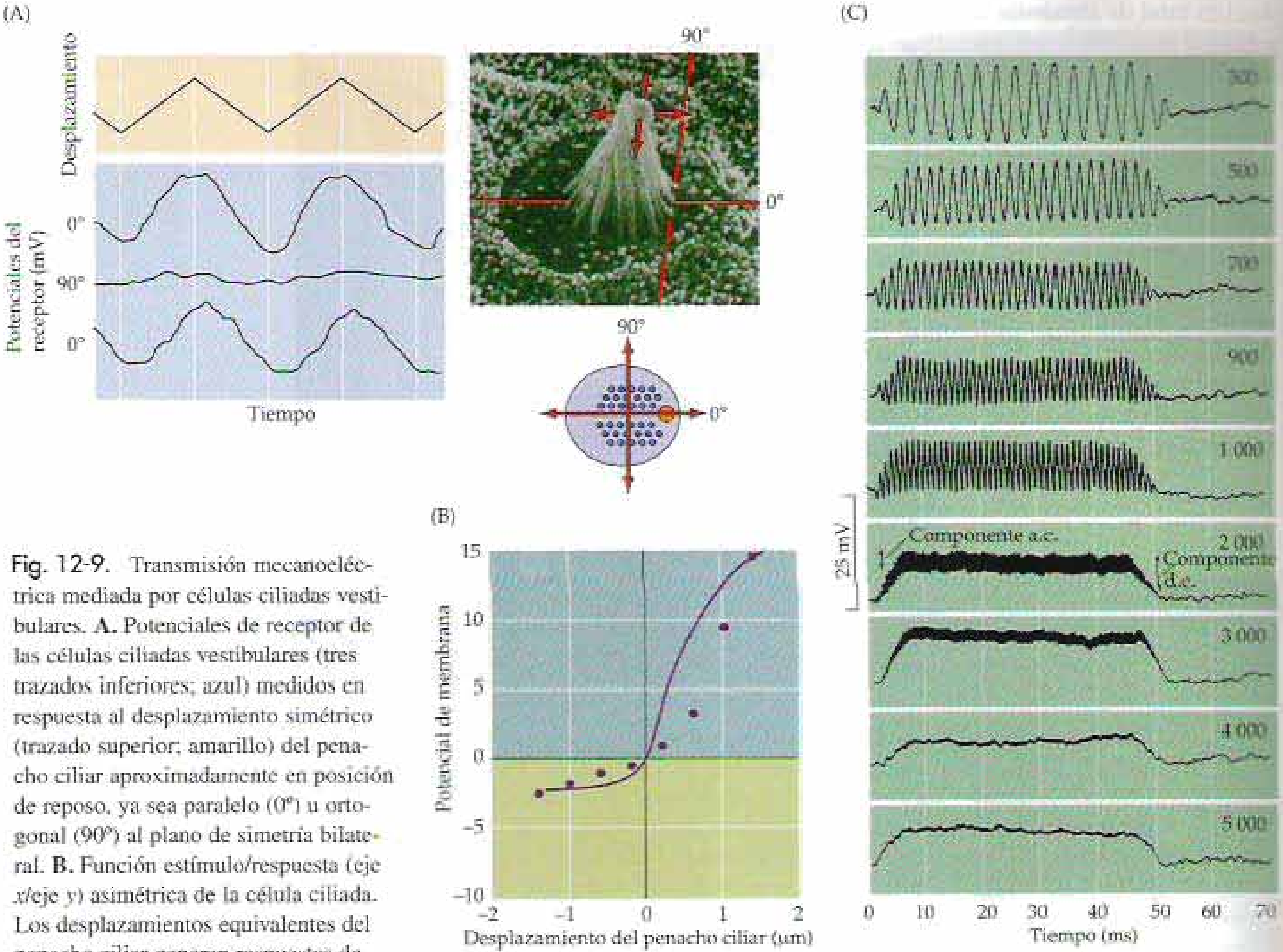


Fig. 12-9. Transmisión mecanoeléctrica mediada por células ciliadas vestibulares. **A.** Potenciales de receptor de las células ciliadas vestibulares (tres trazados inferiores; azul) medidos en respuesta al desplazamiento simétrico (trazado superior; amarillo) del penacho ciliar aproximadamente en posición de reposo, ya sea paralelo (0°) u ortogonal (90°) al plano de simetría bilateral. **B.** Función estímulo/respuesta (eje *x*/eje *y*) asimétrica de la célula ciliada. Los desplazamientos equivalentes del penacho ciliar generan respuestas de despolarización más grandes que las de hiperpolarización, porque la mayor parte de los canales de transducción está cerrada "en reposo" (o sea, 0 µm). **C.** Potenciales de receptor generados por una célula ciliada individual en la cóclea en respuesta a tonos puros (indicados en Hz, derecha). Obsérvese que el potencial de la célula ciliada sigue fielmente la forma de la onda de los sinusoides estimuladores para bajas frecuencias (< 3 kHz), pero aún responde con compensación DC a frecuencias mayores. (A, tomado de Shotwell y col., 1981; B, tomado de Hudspeth y Corey, 1977; C, tomado de Palmer y Russell, 1986).

célula ciliada, y el influjo de Ca^{2+} resultante produce más liberación de transmisor desde el extremo basal de la célula hacia las terminaciones del nervio auditivo (fig. 12-8A, B). Esta exocitosis dependiente del calcio es similar a la neurotransmisión química en cualquier otro sitio en el sistema nervioso central y periférico (véanse caps. 5 y 6); por lo tanto, la célula ciliada se ha convertido en un modelo útil para estudiar la liberación de transmisores dependientes del calcio. Puesto que algunos de los canales de transducción están abiertos en reposo, el potencial de receptor es bifásico: el movimiento hacia los estereocilios más altos despolariza la célula, mientras que el movimiento en dirección opuesta conduce a la hiperpolarización. Esta situación permite que la célula ciliada genere un potencial de receptor en respuesta a un estímulo sinusoidal, para preservar así la información temporal presente en la señal original hasta frecuencias de alrededor de 3 hHz (fig. 12-9). Las células ciliadas aun pueden dar señales con frecuencias por encima de 3 kHz, aunque sin preservar la estructura temporal exacta del estímulo: la función actual del receptor de desplazamiento asimétrico del penacho de células ciliadas es filtrada por la constante de tiempo de la membrana de la célula para producir una despolarización tónica del soma, lo que aumenta la liberación del transmisor y excita así a las terminaciones nerviosas del VIII par.

Las demandas de alta velocidad de la transducción mecanoeléctrica condujeron a algunas especializaciones iónicas extrordinarias en el interior del oído interno. Una adaptación inusual de la célula ciliada es que el K^+ sirve tanto para despolarizar *como* para repolarizar la célula, lo que permite que el gradiente de K^+ de la célula ciliada se mantenga en gran parte sólo por el movimiento pasivo de iones. Como sucede con otras células epiteliales, las superficies basal y apical de la célula ciliada están separadas por uniones estrechas, que permiten entornos iónicos extracelulares separados en estas dos superficies. El extremo apical (incluido el estereocilio) protruye en la rampa media y está expuesto a la **endolinfa** rica en K^+ y deficiente en Na^+, producida por células con bombeado iónico especializado en la **estría vascular** (fig. 12-10). El extremo basal de la célula ciliada está bañado en el mismo líquido que llena la rampa timpánica, la perilinfa, que se asemeja a otros líquidos extracelulares por su deficiencia en potasio y su riqueza en sodio. Además, el compartimiento que contiene la endolinfa es aproximadamente 80 mV más positivo que el comportamiento de la perilinfa (esta diferencia se conoce como potencial endococlear), mientras que el interior de la célula ciliada es unos 45 mV más negativo que la perilinfa (y unos 125 mV más negativo que la endolinfa). El gradiente eléctrico resultante a través de la membrana de los estereocilios (unos 125 mV, la diferencia entre el potencial de reposo de la célula ciliada y el potencial endococlear) impulsa el K^+ a través de los canales de transducción abiertos en la célula ciliada, aun cuando estas células ya tienen una concentración interna elevada de K^+. La entrada de K^+ a través de los canales de transducción despolariza de manera electrotónica la célula ciliada, lo que abre los canales del Ca^{2+} y el K^+ localizados en la membrana del soma de las células ciliadas (véase recuadro B en cap. 13). La apertura de los canales *so-*

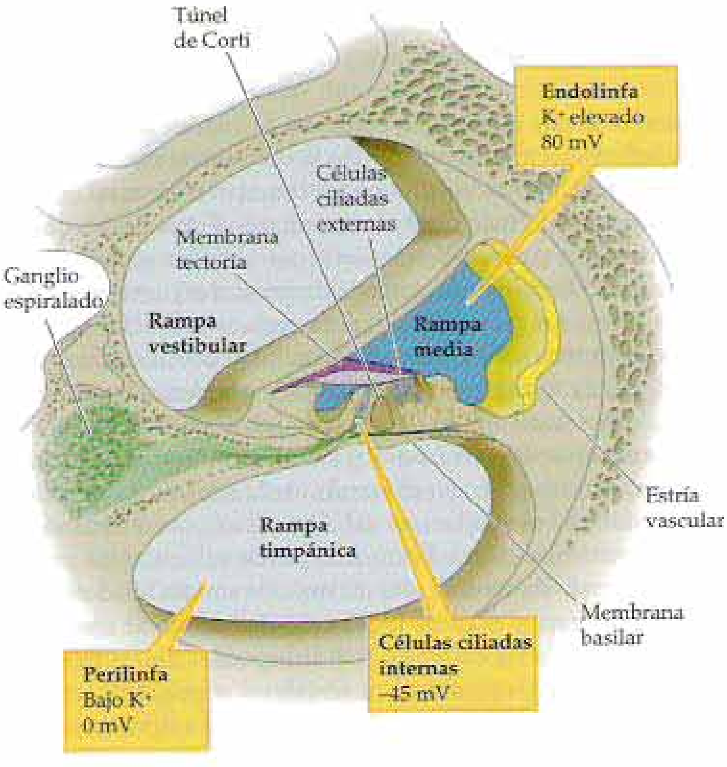

Túnel de Corti
Endolinfa
K+ elevado
80 mV
Células ciliadas externas
Membrana tectoria
Ganglio espiralado
Rampa vestibular
Rampa media
Estría vascular
Rampa timpánica
Membrana basilar
Perilinfa
Bajo K+
0 mV
Células ciliadas internas
-45 mV

Fig. 12-10. Los estereocilios de las células ciliadas protruyen en la endolinfa, que tiene alto contenido en K^+ y posee un potencial eléctrico de +80mV en relación con la perilinfa.

máticos del K^+ favorece la salida de K^+, y por lo tanto la repolarización; la salida se desarrolla porque la perilinfa que rodea al extremo basal tiene bajo contenido en K^+ con respecto al citosol y debido a que el potencial de equilibrio del K^+ es más negativo que el potencial de reposo de la célula ciliada (E_{KBasal} = -85 mV). La repolarización de la célula iliada a través de la salida de K^+ también se facilita por la entrada de Ca^{2+}. Además de modular la liberación del neurotransmisor, la entrada de Ca^{2+} abre los canales del K^+ dependientes del calcio, que brindan otro camino para que el K^+ entre en la perilinfa. En efecto, la interacción del influjo de Ca^{2+} y el eflujo de K^+ dependiente del calcio puede conducir a resonancias que aumentan la sintonización de las propiedades de respuesta en el interior del oído interno (también se explica en el recuadro B del cap. 13). En esencia, la célula ciliada opera como dos compartimientos distintos, cada uno dominado por su propio potencial de equilibrio de Nernst para el K^+; esta disposición asegura que el gradiente iónico de la célula ciliada no disminuya, incluso durante la estimulación prolongada. Al mismo tiempo, la rotura de la membrana de Reissner, que normalmente separa las rampas media y vestibular, o compuestos como el ácido etacrínico (véase recuadro A), que envenenan en forma selectiva las células bombeadoras de iones de la estría vascular, pueden hacer que el potencial endococlear se disipe, lo que conduce a un déficit auditivo neurosensorial. En resumen, la célula ciliada explota los diferentes medios iónicos de sus superficies apical y basal para proporcionar una repolarización extremadamente rápida y eficiente en energía.

Dos tipos de células ciliadas en la cóclea

En los seres humanos las células ciliadas cocleares consisten en una hilera de **células ciliadas internas** y tres hileras de **células ciliadas externas** (véase fig. 12-4). Las primeras son los verdaderos receptores auditivos y el 95% de las fibras del nervio auditivo que se proyectan hacia el encéfalo nace de esta subpoblación. Las terminaciones sobre las células ciliadas externas son casi todas de axones eferentes que nacen de células en el complejo olivar superior.

El descubrimiento de que un proceso activo en el interior de la cóclea, como se mencionó, influye en el movimiento de la membrana basilar aportó un indicio de la importancia de esta vía eferente. Primero, se observó que la cóclea en realidad emite sonido bajo ciertas condiciones. Estas emisiones otoacústicas pueden detectarse colocando un micrófono sensible en la membrana timpánica y controlando la respuesta después de presentar brevemente un tono o un chasquido, y brindan un medio útil para evaluar la función coclear en el recién nacido (esta prueba se realiza en la actualidad de rutina para descartar la sordera congénita). Estas emisiones también pueden desarrollarse de forma espontánea, sobre todo en ciertos estados patológicos, y por lo tanto constituyen una fuente de **acúfenos** (sonidos en el oído). Estas observaciones indican claramente que un proceso en el interior de la cóclea es capaz de producir sonido. Segundo, la estimulación del haz olivococlear cruzado, que aporta eferencias a las células ciliadas externas, puede aumentar las curvas de sintonización del VIII par. Tercero, la alta incisura de sensibilidad de las curvas de sintonización del nervio craneal VIII se pierde cuando se inactivan selectivamente las células ciliadas externas. Por último, las células ciliadas externas aisladas se contraen y expanden en respuesta a pequeñas corrientes eléctricas, y proporcionan así una fuente de energía para impulsar un proceso activo en el interior de la cóclea. Por lo tanto, parece probable que las células ciliadas externas agudicen la potencia de resolución de frecuencias de la cóclea al contraerse y relajarse activamente, para modificar así la rigidez de la membrana tectoria en localizaciones particulares. Este proceso activo explica la vibración no lineal de la membrana basilar con bajas intensidades de sonido (véase recuadro D).

Sintonización y cronometrado en el nervio auditivo

El tiempo rápido de respuesta del aparato de transducción permite que el potencial de la membrana de la célula ciliada siga deflexiones del penacho ciliar hasta frecuencias muy altas de oscilación. En los seres humanos los potenciales de receptor de ciertas células ciliadas y los potenciales de acción de las fibras asociadas del nervio auditivo pueden seguir estímulos de hasta 3 kHz en la relación uno a uno. Esta codificación en tiempo real de la frecuencia del estímulo por el patrón de los potenciales de acción en el nervio auditivo se conoce como "teoría de la transferencia en salvas de la información auditiva". Sin embargo, incluso estos procesos extraordinariamente rápidos no pueden seguir frecuencias por arriba de 3 kHz (véase fig. 12-9). En consecuencia, para transmitir la información auditiva en frecuencias mayores se deben utilizar algunos otros mecanismos. La membrana basilar organizada en forma tonotópica brinda una alternativa a la codificación temporal, un mecanismo de codificación de "línea marcada". En este caso, la información de frecuencias es especificada preservando la tonotopía de la cóclea en niveles superiores en la vía auditiva. Dado que las fibras del nervio auditivo inervan las células ciliadas internas aproximadamente en una relación uno a uno (aunque algunas fibras del nervio VIII hacen sinapsis sobre una sola célula ciliada), cada fibra del nervio auditivo transmite información sólo acerca de una parte pequeña del espectro de frecuencias audibles. Por lo tanto, las fibras del nervio auditivo relacionadas con el extremo apical de la cóclea responden a frecuencias altas (véase fig. 12-5). Las limitaciones de las fibras específicas pueden observarse en registros electrofisiológicos de las respuestas al sonido (fig. 12-11). Estas funciones del umbral se denominan **curvas de sintonización** y el umbral más bajo de la curva de sintonización se llama **frecuencia característica**. Como el orden topográfico de la frecuencia característica de las neuronas se retiene en todo el sistema, también se conserva la información acerca de la frecuencia. Los implantes cocleares (véase recuadro C) explotan la organización tonotópica de la cóclea, y en particular sus aferentes al nervio octavo, para recrear de manera aproximada los patrones de actividad del nervio VIII producidos por los sonidos. En los pacientes con daño en las células ciliadas estos implantes pueden saltear eficazmente el deterioro del aparato de transducción, y restablecer así cierto grado de la función auditiva.

La otra característica fundamental de las células ciliadas, su capacidad para seguir la forma de la onda de los sonidos de baja frecuencia, también es importante en los aspectos más sutiles de la codificación auditiva. Como ya mencionamos, las células ciliadas tienen propiedades de respuesta bifásicas. Puesto que éstas liberan transmisor sólo cuando están despolarizadas, las fibras del nervio auditivo disparan sólo durante las fases positivas de los sonidos de baja frecuencia (véase fig. 12-11). El "trabado de fase" que resulta, brinda información temporal de los dos oídos hasta los centros neurales que comparan las diferencias del tiempo interaural. La evaluación de las diferencias de tiempo interaural proporciona un indicio fundamental de la localiza-

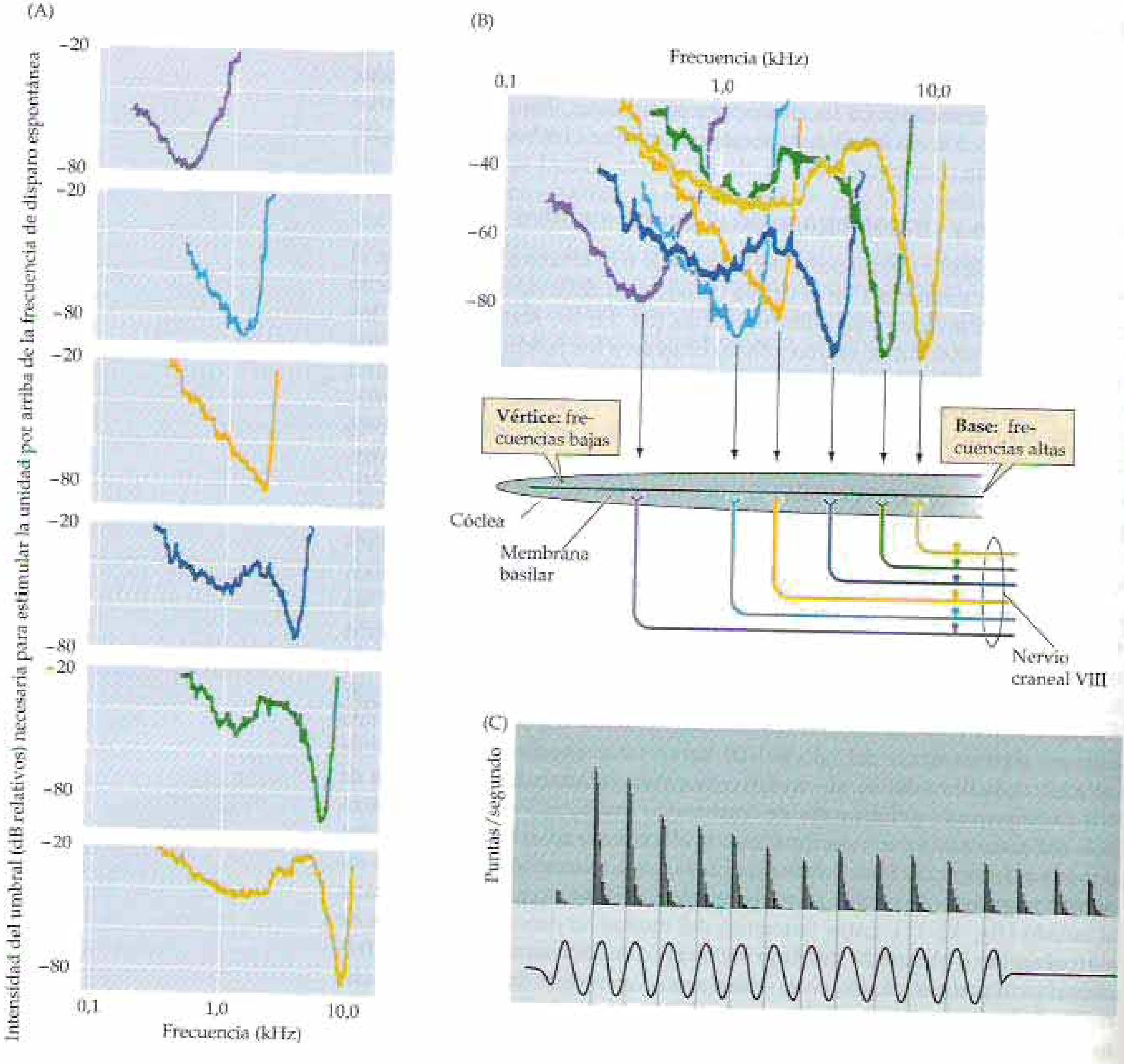


Fig. 12-11. Propiedades de respuesta de las fibras nerviosas auditivas. **A.** Curvas de sintonización de frecuencias de seis fibras diferentes en el nervio auditivo. Cada gráfico muestra, a través de todas las frecuencias a las que responde la fibra, el nivel mínimo de sonido necesario para aumentar la frecuencia de disparo de la fibra por encima de su nivel de disparo espontáneo. El punto mínimo en el gráfico es la intensidad de sonido más débil a la que responderá la neurona. La frecuencia en este punto se denomina frecuencia característica de la neurona. **B.** Curvas de sintonización de frecuencias de las fibras del nervio auditivo superpuestas y alineadas con sus puntos relativos aproximados de inervación a lo largo de la membrana basilar. (En el diagrama de vista lateral, la membrana basilar está representada como una línea negra en el interior de la cóclea desenrollada.) **C.** Patrones de respuesta temporal de un axón de baja frecuencia en el nervio auditivo. La forma de la onda del estímulo está indicada por debajo de los histogramas, que muestran las respuestas de trabado de fase a un pulso de tono de 50 ms de 260 Hz. Obsérvese que las puntas están todas cronometradas con la misma fase del estímulo sinusoidal. (A, tomado de Kiang y Moxon, 1972; C, tomado de Kiang, 1984).

ción del sonido, por medio del cual una persona es capaz de percibir el "espacio" auditivo. La posibilidad que el espacio auditivo se perciba es notable, ya que la cóclea, al contrario de la retina, no puede representar el espacio directamente. Un punto final es que los patrones de actividad del VIII nervio no son simplemente réplicas neurales fieles del estímulo auditivo en sí. En efecto, William Bialek y col. en Princeton University mostraron que el VIII nervio en la rana toro codifica llamadas de apareamiento conespecíficas más eficientemente que los sonidos artificiales con características similares de frecuencia y amplitud. Por lo tanto en algunos estudios en animales y seres humanos se aportó la idea de que la periferia auditiva está optimizada para transmitir los sonidos vocales típicos de las especies, en lugar de transmitir correctamente todos los sonidos hasta las áreas auditivas centrales.

De qué modo la información que proviene de la cóclea alcanza los puntos diana en el tronco del encéfalo

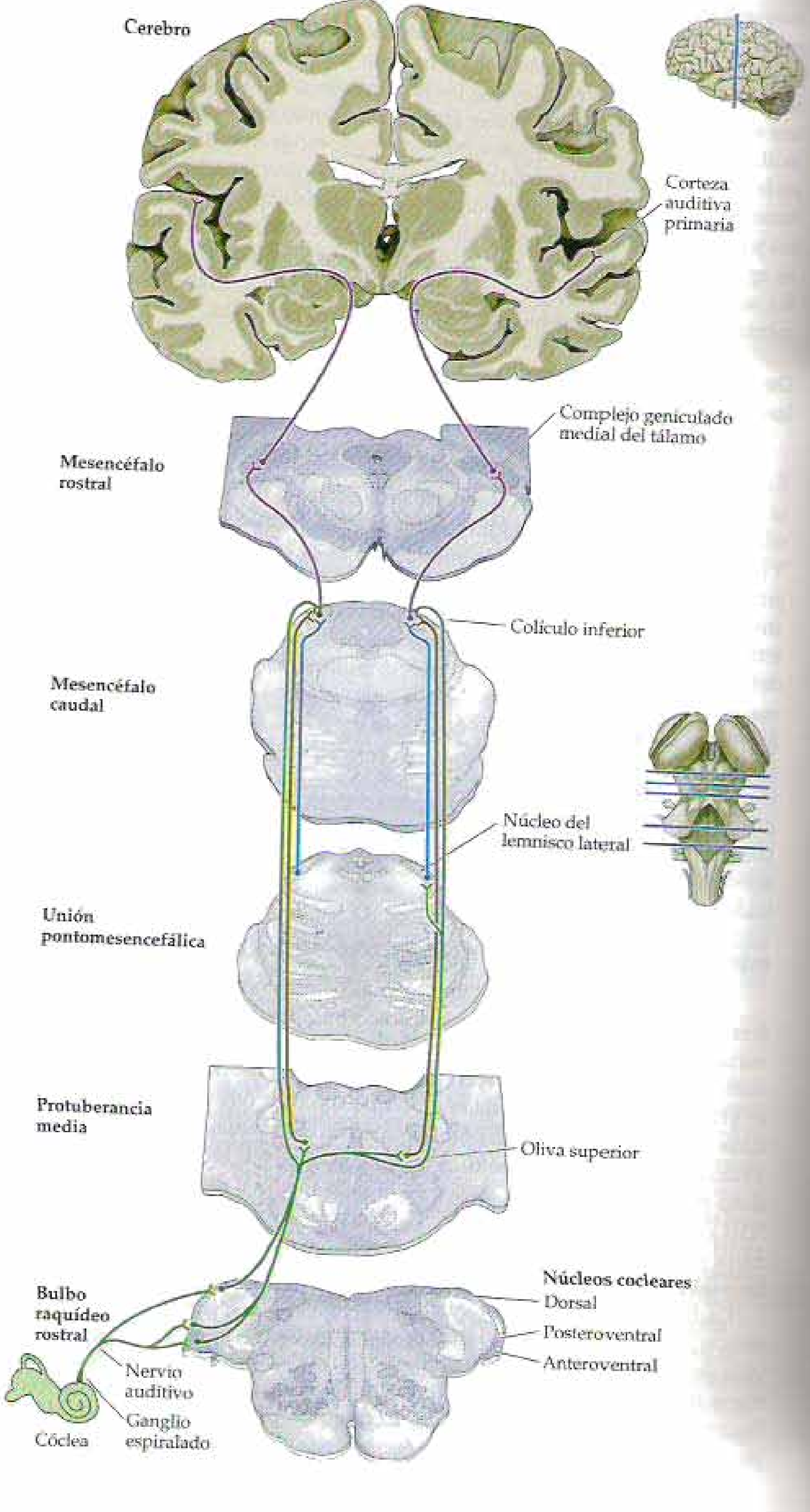
Un sello del sistema auditivo ascendente es su organización en paralelo. Esta disposición se torna evidente tan pronto como el nervio auditivo ingresa en el tronco del encéfalo, donde se ramifica para inervar las tres ramas del núcleo coclear. El nervio auditivo (componente principal del nervio craneal VIII) comprende las prolongaciones centrales de las células ganglionares espiraladas bipolares en la cóclea (véase fig. 12-4); cada una de estas células envía una prolongación periférica que hace contacto con una célula ciliada interna y una prolongación central que inerva el núcleo coclear. En el interior del núcleo coclear cada fibra del nervio auditivo se ramifica y envía una rama ascendente hasta el núcleo coclear anteroventral y otra descendente hasta los núcleos cocleares posteroventral y dorsal (fig. 12-12). La organización tonotópica de la cóclea se mantiene en las tres partes del núcleo coclear, cada una de las cuales contiene distintas poblaciones de células con propiedades muy diferentes. Además, los patrones de terminación de los axones del nervio auditivo difieren en densidad y tipo; por lo tanto, en este nivel hay varias oportunidades para la transformación de la información desde las células ciliadas.

Integración de la información proveniente de los dos oídos

Al igual que las ramas del nervio auditivo inervan varios puntos diana diferentes en los núcleos cocleares, las neuronas en estos núcleos dan origen a varias vías diferentes (véase fig. 12-12). Una característica clínicamente relevante de las proyecciones ascendentes del tronco encefálico auditivo es un alto grado de conectividad bilateral, lo que significa que el daño de las estructuras auditivas centrales casi nunca se manifiesta como una pérdida auditiva monoaural. En efecto, la pérdida auditiva monoaural indica con precisión un daño periférico unilateral, ya sea en el oído medio o el oído interno, o en el VIII nervio en sí (véase recuadro C). Dada la organización relativamente bizarra ya presente a nivel del tronco encefálico auditivo, es útil considerar estas vías en el contexto de las funciones.

La función que mejor se conoce, mediada por los núcleos auditivos del tronco del encéfalo y, por cierto, la que más se ha estudiado, es la localización del sonido. Los seres humanos utilizan como mínimo dos estrategias distintas para localizar la posición horizontal de las fuentes sonoras, según las frecuencias en el estímulo. Para las frecuencias por debajo de 3 kHz (que se pueden seguir con trabado de fase, véase antes), se utilizan las diferencias de

Fig. 12-12. Diagrama de las vías auditivas principales. Si bien faltan muchos detalles en este diagrama, se observan dos puntos importantes: 1) el sistema auditivo comprende varias vías paralelas y 2) la información proveniente de cada oído alcanza ambos lados del sistema, aun a nivel del tronco del encéfalo.

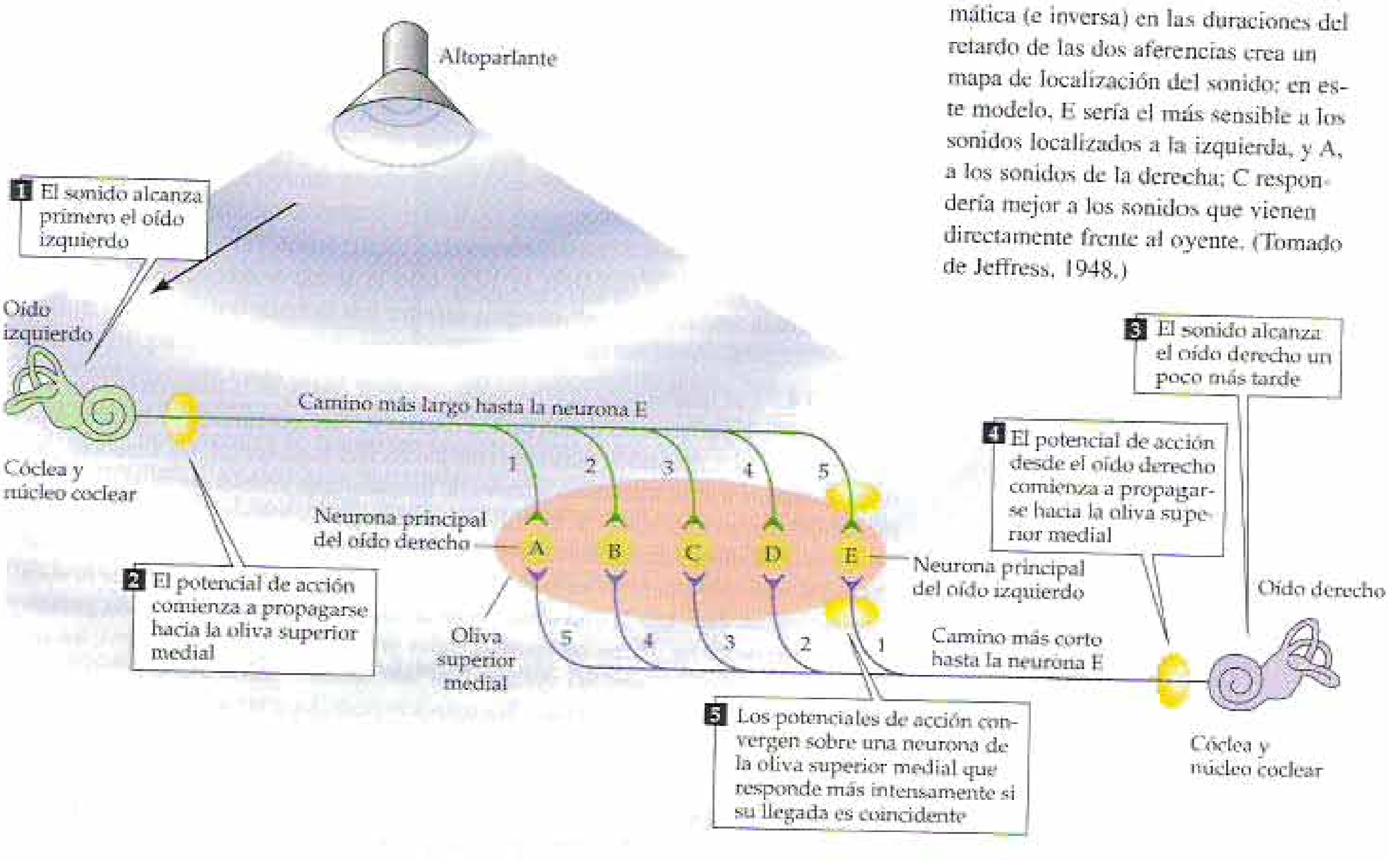

Cerebro
Corteza auditiva primaria
Complejo geniculado medial del tálamo
Mesencéfalo rostral
Colículo inferior
Mesencéfalo caudal
Núcleo del lemnisco lateral
Unión pontomesencefálica
Protuberancia media
Oliva superior
Núcleos cocleares
Dorsal
Posteroventral
Anteroventral
Bulbo raquídeo rostral
Nervio auditivo
Ganglio espiralado
Cóclea

tiempo interaural para localizar la fuente; por arriba de estas frecuencias, se usan como señales las diferencias de *intensidad* interaural. Vías paralelas originadas en el núcleo coclear regulan cada una de estas estrategias para localizar el sonido.

La capacidad humana para detectar diferencias de tiempo interaural es notable. Las diferencias de tiempo interaural más largas, producidas por los sonidos que nacen directamente laterales a un oído, se encuentran en el orden de sólo 700 microsegundos (valor dado por el ancho de la cabeza dividido por la velocidad del sonido en el aire, unos 340 m/s). En algunos experimentos psicofísicos se observó que en realidad los seres humanos pueden detectar diferencias de tiempo interaural de tan sólo 10 microsegundos; dos sonidos presentados a través de audífonos separados por diferencias de tiempo interaural tan pequeñas se perciben localizados hacia el lado del primer sonido. Esta sensibilidad se traduce en una precisión para localizar el sonido de alrededor de 1°.

¿Cómo se logra el cronometrado en el rango de 10 microsegundos por los componentes neurales que operan en el rango del milisegundo? El circuito neural que computa estas diferencias de tiempo interaural tan pequeñas presenta aferencias biaurales hacia la **oliva superior medial** que nacen de los núcleos cocleares anteroventrales derecho e izquierdo (fig. 12-13; véase también fig. 12-12). La oliva superior medial contiene células con dendritas bipolares que se extienden en sentido tanto medial como lateral. Las dendritas laterales reciben aferencias del núcleo coclear anteroventral homolateral y las dendritas mediales reciben aferencias del núcleo coclear anteroventral con-

Fig. 12-13. Diagrama que muestra cómo la oliva superior medial computa la localización de un sonido por las diferencias de tiempo interaural. Una neurona dada de la oliva superior medial responde on más intensidad cuando dos aferencias llegan en forma simultánea, como sucede cuando las aferencias contralaterales y homolaterales se compensan con precisión (a través de sus longitudes diferentes) para las diferencias de los tiempos de llegada de un sonido a los dos oídos. La variación sistemática (e inversa) en las duraciones del retardo de las dos aferencias crea un mapa de localización del sonido; en este modelo, E sería el más sensible a los sonidos localizados a la izquierda, y A, a los sonidos de la derecha; C respondería mejor a los sonidos que vienen directamente frente al oyente. (Tomado de Jeffress, 1948.)


Altoparlante
1 El sonido alcanza primero el oído izquierdo
Oído izquierdo
Cóclea y núcleo coclear
Camino más largo hasta la neurona E
1
2
3
4
5
Neurona principal del oído derecho
A
B
C
D
E
Neurona principal del oído izquierdo
2 El potencial de acción comienza a propagarse hacia la oliva superior medial
Oliva superior medial
5
4
3
2
1
Camino más corto hasta la neurona E
3 El sonido alcanza el oído derecho un poco más tarde
4 El potencial de acción desde el oído derecho comienza a propagarse hacia la oliva superior medial
Oído derecho
Cóclea y núcleo coclear
5 Los potenciales de acción convergen sobre una neurona de la oliva superior medial que responde más intensamente si su llegada es coincidente

tralateral (ambas aferencias son excitadoras). Como podría esperarse, las células de la oliva superior medial funcionan como **detectores de coincidencias**, responden cuando ambas señales excitadoras llegan al mismo tiempo. Para que un mecanismo de coincidencia sea útil para localizar el sonido, las diferentes neuronas deben ser sensibles al máximo a diferentes retardos del tiempo interaural. Es evidente que los axones que se proyectan desde el núcleo coclear anteroventral varían sistemáticamente en longitud para crear líneas de retardo. (Recuérdese que la longitud de un axón multiplicada por su velocidad de conducción es igual al tiempo de conducción.) Estas diferencias anatómicas compensan los sonidos que llegan en tiempos ligeramente distintos a los dos oídos, de modo que los impulsos neurales resultantes llegan en forma simultánea a una neurona particular de la oliva superior medial, lo que

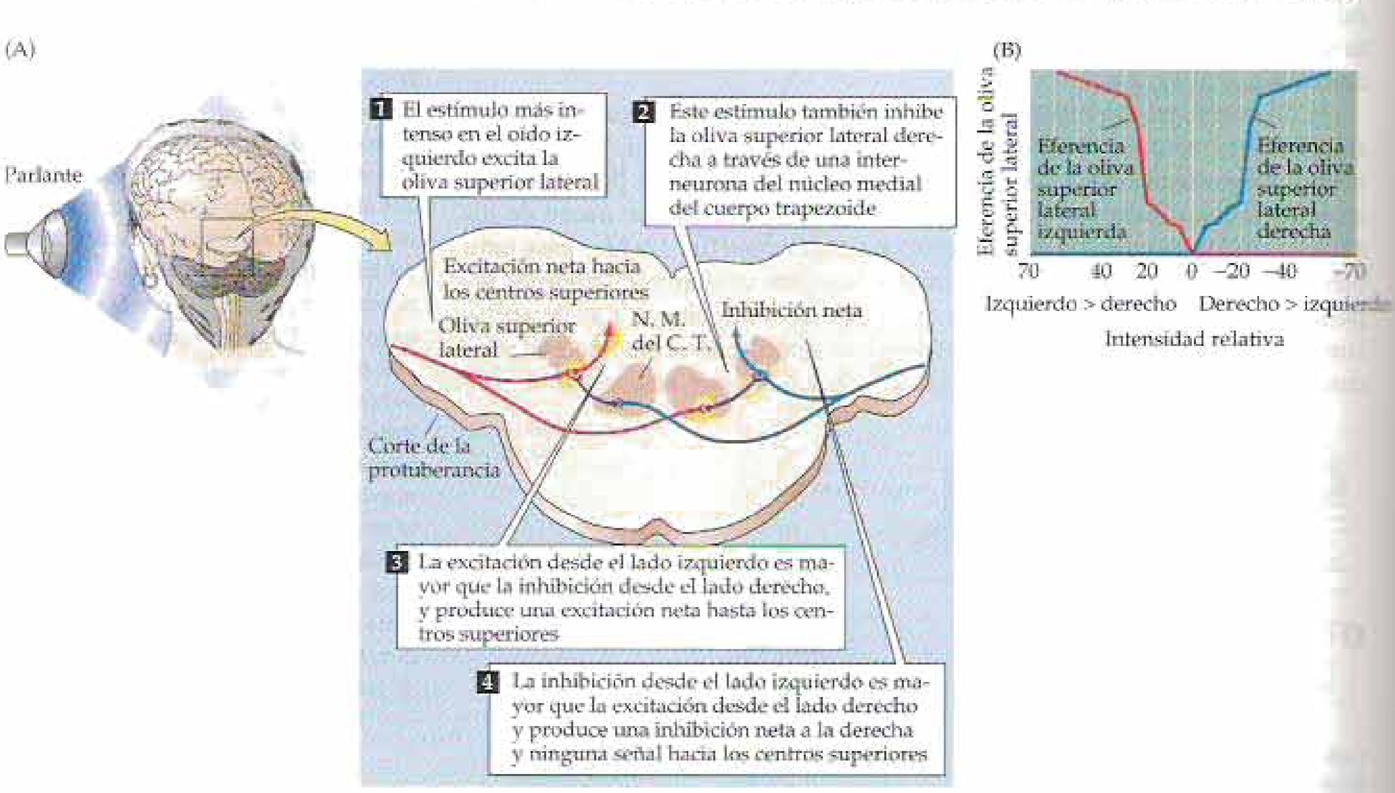

(A)
Parlante
1 El estímulo más intenso en el oído izquierdo excita la oliva superior lateral
2 Este estímulo también inhibe la oliva superior lateral derecha a través de una interneurona del núcleo medial del cuerpo trapezoide
Excitación neta hacia los centros superiores
Oliva superior lateral
N. M. del C. T.
Inhibición neta
Corte de la protuberancia
3 La excitación desde el lado izquierdo es mayor que la inhibición desde el lado derecho, y produce una excitación neta hasta los centros superiores
4 La inhibición desde el lado izquierdo es mayor que la excitación desde el lado derecho y produce una inhibición neta a la derecha y ninguna señal hacia los centros superiores
(B)
Eferencia de la oliva superior lateral
Eferencia de la oliva superior lateral izquierda
Eferencia de la oliva superior lateral derecha
70
40
20
0
−20
−40
−70
Izquierdo > derecho
Derecho > izquier
Intensidad relativa

Fig. 12-14. Las neuronas de la oliva superior lateral codifican la localización del sonido a través de las diferencias de intensidad interaural. **A.** Las neuronas de la oliva superior lateral reciben excitación directa del núcleo coclear homolateral; las aferencias desde el núcleo coclear se transmiten a través de interneuronas inhibidoras en el núcleo medial del cuerpo trapezoide. **B.** Esta disposición de excitación-inhibición hace que las neuronas de la oliva superior lateral disparen con más intensidad en respuesta a los sonidos que nacen directamente en posición lateral al oyente del mismo lado que la oliva superior lateral, dado que la excitación desde las aferencias homolaterales será grande y la inhibición desde las aferencias contralaterales será pequeña. Por el contrario, los sonidos que surgen por delante del oyente, o del lado opuesto, silenciarán las eferencias de la oliva superior lateral, dado que la excitación desde las aferencias homolaterales será mínima, pero la inhibición transmitida por las aferencias contralaterales será grande. Obsérvese que las olivas superiores laterales están apareadas y son bilateralmente simétricas; cada oliva superior lateral sólo codifica la localización de los sonidos que nacen del mismo lado del cuerpo que su localización.

torna a cada célula en especial sensible a las fuentes sonoras en un lugar particular. Los mecanismos que permiten que las neuronas de la oliva superior medial funcionen como detectores de coincidencia en el nivel de los microsegundos aún no se conocen con exactitud, pero ciertamente representan una de las especializaciones biofísicas más extrordinarias del sistema nervioso.

La localización del sonido percibida sobre la base de las diferencias de tiempo interaural requiere información de trabado de fase desde la periferia, que, como ya se señaló, está disponible en los seres humanos sólo para las frecuencias por debajo de 3 kHz. (En las lechuzas, las reinas de la localización del sonido, el trabado de fase se desarrolla hasta a 9 kHz.) Por lo tanto, un segundo mecanismo debe entrar en juego en frecuencias más altas. En las que superan los 2 kHz, la cabeza humana comienza a actuar como obstáculo acústico porque las longitudes de onda de los sonidos son demasiado cortas para rodearla. En consecuencia, cuando los sonidos de alta frecuencia están dirigidos a un lado de la cabeza, se crea una "sombra" acústica de menor intensidad en el oído alejado. Estas diferencias de intensidad brindan una segunda señal acerca de la localización de un sonido. Los circuitos que computan la posición de una fuente sonora sobre esta base se encuentran en la **oliva superior lateral** y el **núcleo medial del cuerpo trapezoide** (fig. 12-14). Los axones excitadores se proyectan directamente desde el núcleo coclear anteroventral homolateral hasta la oliva superior lateral (así como a la oliva superior medial; véase fig. 12-13). Obsérvese que la oliva superior lateral también recibe aferencias inhibidoras desde el oído contralateral, a través de una neurona inhibidora en el núcleo medial del cuerpo trapezoide. Esta interacción excitadora/inhibitora produce una excitación neta de la oliva superior lateral del mismo lado del cuerpo que la fuente sonora. Para los sonidos que nacen directamente laterales al oyente, las frecuencias de disparo serán máximas en la oliva superior lateral de ese lado; en esa circunstancia la excitación a través del núcleo coclear anteroventral homolateral será máxima y la inhibición desde el núcleo medial del cuerpo trapezoide contralateral mínima. Por el contrario, los sonidos que nacen más cerca de la línea media del oyente producirán frecuencias de disparo más bajas en la oliva superior lateral homolateral debido al aumento de la inhibición que surge del núcleo medial del cuerpo trapezoide contralateral. Para los sonidos que surgen en la línea media, o desde el otro lado, el aumento de la inhibición que se origina en el núcleo medial del cuerpo trapezoide es lo suficientemente potente como para silenciar por completo la actividad de la oliva superior lateral. Obsérvese que cada oliva superior lateral sólo codifica sonidos que nacen en el hemicampo homolateral; por lo tanto, para representar toda la gama de posiciones horizontales se necesitan las dos olivas superolaterales.

En resumen, hay dos vías separadas, y dos mecanismos separados, para localizar el sonido. Las diferencias de tiempo interaural se procesan en la oliva superior medial y las diferencias de intensidad interaural, en la oliva superior lateral. Estas dos vías finalmente se fusionan en los centros auditivos del mesencéfalo.

Vías monoaurales desde el núcleo coclear hasta el lemnisco lateral

Las vías biaurales para la localización del sonido son sólo parte de las eferencias del núcleo coclear. Este hecho no es sorprendente, ya que la percepción auditiva implica mucho más que localizar la posición de la fuente sonora. Un segundo conjunto importante de vías desde el núcleo coclear evita la oliva superior y termina en los **núcleos del lemnisco lateral** en el lado contralateral del tronco del encéfalo (véase fig. 12-12). Estas vías particulares sólo responden al sonido que llega a un oído y por lo tanto se las denomina monoaurales. Algunas células en los núcleos del lemnisco lateral señalan el inicio del sonido, cualquiera sea su intensidad o frecuencia. Otras células en los núcleos en el lemnisco lateral procesan otros aspectos temporales del sonido, como la duración. Todavía no se conoce el papel preciso de estas vías en el procesamiento de las características temporales del sonido. Como sucede con las eferencias de los núcleos olivares superiores, las vías desde los núcleos del lemnisco lateral convergen en el mesencéfalo.

Integración en el colículo inferior

Las vías auditivas que ascienden a través de los complejos olivar y lemniscal, así como otras proyecciones que surgen directamente del núcleo coclear, se proyectan hacia el centro auditivo del mesencéfalo, el **colículo inferior**. Al examinar cómo se desarrolla la integración en el colículo inferior, nuevamente es instructivo observar el mecanismo auditivo analizado en forma más completa, el sistema biaural para localizar el sonido. Como ya mencionamos, el espacio no se mapea en la superficie del receptor auditivo; por lo tanto, la percepción del espacio auditivo debe ser sintetizada de alguna forma por el circuito en el tronco del encéfalo inferior y el mesencéfalo. Mediante algunos experimentos en la lechuza, un animal extraordinariamente eficiente para localizar sonidos, mostró que la convergencia de aferencias biaurales en el mesencéfalo produce algo completamente nuevo en relación con la periferia, una representación topográfica computarizada del espacio auditivo. Las neuronas en el interior de este **mapa del espacio auditivo** del colículo responden mejor a los sonidos que se originan en una región específica del espacio y, por lo tanto, tienen tanto una elevación preferida como una localización horizontal preferida o azimut. Si bien aún no se hallaron mapas comparables del espacio auditivo en los mamíferos, los seres humanos tienen una percepción clara tanto de los componentes de elevación como azimutales de la localización de un sonido, lo que sugiere que tenemos un mapa similar del espacio auditivo.

Otra propiedad importante del colículo inferior es su capacidad para procesar sonidos con patrones temporales complejos. Muchas neuronas en el colículo inferior responden sólo a sonidos modulados por frecuencias, mientras que otras lo hacen sólo a sonidos de duraciones específicas. Éstos son componentes típicos de los sonidos biológicamente relevantes, como los efectuados por los predadores, o los sonidos de comunicación intraespecífica, que en los seres humanos comprenden el habla.

Tálamo auditivo

A pesar de las vías paralelas en las estaciones auditivas del tronco del encéfalo y el mesencéfalo, el **complejo geniculado medial** en el tálamo es una estación obligatoria de toda la información auditiva ascendente destinada a la corteza (véase fig. 12-12). La mayoría de las aferencias hacia el complejo geniculado medial surge del colículo inferior, aunque algunas fibras auditivas desde el tronco del encéfalo inferior evitan el colículo inferior para alcanzar directamente el tálamo auditivo. El complejo geniculado medial tiene varias divisiones, entre las que se incluyen la división ventral, que funciona como estación talamocortical principal, y las divisiones dorsal y medial, organizadas como un cinturón alrededor de la división ventral.

En algunos mamíferos, la tonotopía de las áreas del tronco del encéfalo inferior mantenida estrictamente es explotada por la convergencia sobre neuronas del complejo geniculado medial, que generan respuestas específicas a ciertas combinaciones espectrales. La evidencia original para esta afirmación provino de la investigación sobre las propiedades de respuesta de las células en el complejo geniculado medial de murciélagos con ecolocación. Algunas células en las áreas del cinturón del complejo geniculado medial del murciélago responden sólo a combinaciones de frecuencias ampliamente espaciadas, que son componentes de la señal de ecolocación del murciélago y de los ecos que se reflejan desde los objetos en su entorno. En el murciélago bigotudo, en el que mejor se estudió este fenómeno, el pulso de ecolocación tiene un componente de frecuencia cambiante (frecuencia modulada por frecuencias o FM) que incluye una frecuencia fundamental y uno o más armónicos. La frecuencia fundamental (FM_1) tiene baja intensidad y barre desde 30 kHz hasta 20 kHz. El segundo armónico (FM_2) es el componente más intenso y barre desde 60 kHz hasta 40 kHz. Obsérvese que estas frecuencias no se superponen. La mayoría de los ecos proviene del sonido FM_2 intenso, y prácticamente ninguno nace de la FM_1 débil, aun cuando ésta es lo suficientemente intensa como para que el murciélago la oiga. Al parecer, el murciélago mide la distancia hasta un objeto al establecer el retardo entre la emisión de FM_1 y el eco de FM_2. Algunas neuronas del complejo geniculado medial responden cuando FM_2 sigue a FM_1 con un retardo específico, lo que proporciona un mecanismo para sentir esas combinaciones de frecuencias. Como cada neurona responde mejor a un retardo particular, la población de neuronas del complejo geniculado medial codifica un intervalo de distancias.

El sonar del murciélago muestra dos puntos importantes acerca de la función del tálamo auditivo. Primero, el complejo geniculado medial es la primera estación en la vía auditiva donde se encuentra selectividad para las combinaciones de frecuencias. El mecanismo responsable de esta selectividad es presumiblemente la convergencia final de aferencias desde áreas cocleares con diferentes sensibilidades espectrales. Segundo, las células del complejo geniculado medial son selectivas no sólo para combinaciones de frecuencias, sino también para intervalos de tiempo específicos entre las dos frecuencias. El principio es el mismo que el descrito para las neuronas biaurales en la oliva superior medial, pero en este caso coinciden dos señales monoaurales con diferente sensibilidad de frecuencia y la diferencia temporal está en el intervalo del milisegundo más que en el del microsegundo.

En resumen, las neuronas en el complejo geniculado medial reciben aferencias convergentes desde vías separadas de modo espectral y temporal. Este complejo, en virtud de sus aferencias convergentes, media la detección de combinaciones espectrales y temporales específicas de sonidos. En muchas especies, incluidos los seres humanos, las señales espectrales y temporales variables son características especialmente importantes de los sonidos de la comunicación. No se sabe si las células del núcleo geniculado medial humano son selectivas para las combinaciones de sonidos pero, por cierto, el procesamiento requiere sensibilidad combinada espectral y temporal.

Corteza auditiva

La estructura diana final de la información auditiva ascendente es la corteza auditiva. Si bien ésta tiene algunas subdivisiones, se puede efectuar una amplia distinción entre un área primaria y las áreas periféricas o del cinturón. La

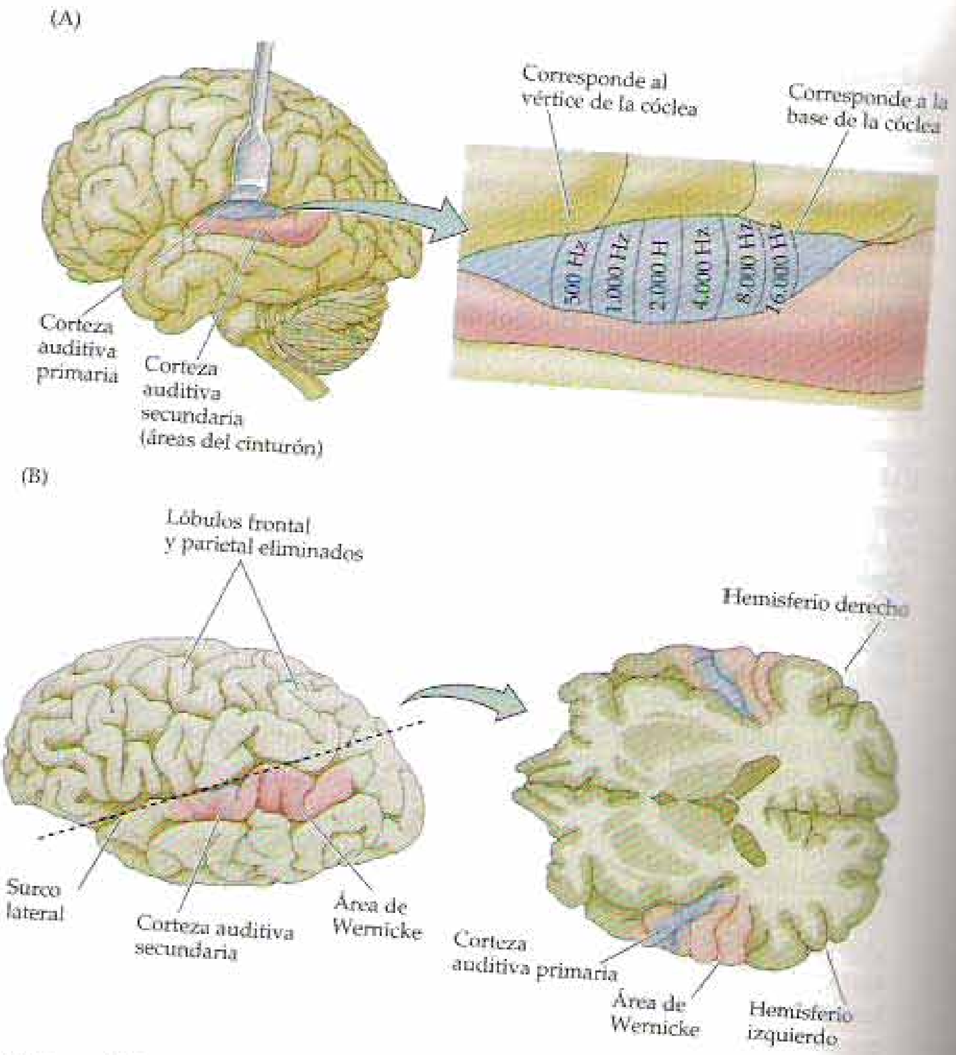

(A)
Corresponde al vértice de la cóclea
Corresponde a la base de la cóclea
500 Hz
1.000 Hz
2.000 Hz
4.000 Hz
8.000 Hz
16.000 Hz
Corteza auditiva primaria
Corteza auditiva secundaria (áreas del cinturón)
(B)
Lóbulos frontal y parietal eliminados
Hemisferio derecho
Surco lateral
Corteza auditiva secundaria
Área de Wernicke
Corteza auditiva primaria
Área de Wernicke
Hemisferio izquierdo

Fig. 12-15. Corteza auditiva humana. **A.** Diagrama que muestra el encéfalo en la visa lateral izquierda, incluidas las profundidades del surco lateral, donde normalmente se oculta parte de la corteza auditiva que ocupa la circunvolución temporal superior. La corteza auditiva primaria (A1) se muestra en azul; las áreas del cinturón circundantes de la corteza auditiva están en rojo. La corteza auditiva primaria tiene una organización tonotópica, como se muestra en este diagrama ampliado de un segmento de A1 (derecha). **B.** Diagrama del encéfalo en la vista lateral izquierda, que muestra las localizaciones de las áreas corticales auditivas humanas relacionadas con el procesamiento de los sonidos de la palabra en el hemisferio intacto. *Derecha*: un corte oblicuo (plano de línea rayada) muestra las áreas corticales sobre la superficie superior del lóbulo temporal. Obsérvese que el área de Wernicke, una región importante para comprender la palabra, está inmediatamente por detrás de la corteza auditiva primaria.

corteza auditiva primaria (A1) se localiza en la circunvolución temporal superior en el lóbulo temporal y recibe aferencias punto a punto desde la división ventral del complejo geniculado medial; por lo tanto, contiene un mapa tonotópico preciso. Las **áreas del cinturón** de la corteza auditiva reciben aferencias más difusas desde las áreas del cinturón del complejo geniculado medial y, por lo tanto, son menos precisas en su organización tonotópica.

La corteza auditiva primaria (A1) tiene un mapa topográfico de la cóclea (fig. 12-15), al igual que la corteza visual primaria (V1) y la corteza somatosensitiva primaria (S1) tienen mapas topográficos de sus epitelios sensitivos respectivos. Sin embargo, al contrario de lo que sucede con los sistemas visual y somatosensitivo, la cóclea ya descompuso el estímulo acústico de modo que está organizado en forma tonotópica a lo largo de la membrana basilar. Por lo tanto, se afirma que A1 representa un mapa tonotópico, como la mayoría de las estructuras auditivas ascendentes entre la cóclea y la corteza. En disposición ortogonal al eje de frecuencias del mapa tonotópico hay una organización en bandas de las propiedades biaurales. Las neuronas de una banda son excitadas por ambos oídos (y por lo tanto se denominan células EE) mientras que las neuronas de la otra banda son excitadas por un oído e inhibidas por el otro (células EI). Las bandas EE y EI alternan, disposición que recuerda las columnas de dominancia ocular en V1 (véase cap. 11).

Obviamente, la corteza auditiva hace mucho más que aportar un mapa tonotópico y responder de modo diferencial a la estimulación homolateral y contralateral. Si bien no se conocen bien los tipos de procesamiento sensitivo que se desarrollan en la corteza auditiva, es probable que sean importantes para el procesamiento de orden superior de los sonidos naturales, sobre todo los utilizados para la comunicación (recuadro E; véase también cap. 26). Un indicio de ese procesamiento proviene de la investigación en tities, un pequeño primate neotropical con un repertorio vocal complejo. En efecto, la corteza auditiva primaria y las áreas del cinturón de estos animales están organizadas de manera tonotópica, pero también contienen neuronas que responden con firmeza a las combinaciones espectrales que caracterizan ciertas vocalizaciones. Las respuestas de estas neuronas a los estímulos tonales no predicen con precisión sus respuestas a las combinaciones espectrales, lo que sugiere que, según la optimización periférica, el procesamiento cortical está dedicado en parte a detectar vocalizaciones intraespecíficas particulares.

Otro indicio sobre el papel de la corteza auditiva primaria en el procesamiento de los sonidos de comunicación intraespecífica proviene de la investigación en murciélagos con ecolocación. Consistente con el papel esencial que desempeña la ecolocación en la supervivencia de estos animales crepusculares, ciertas regiones de la corteza auditiva primaria del murciélago, como las descritas en el complejo geniculado medial, están sintonizadas de forma sistemática con los retardos entre los pulsos de frecuencia modulada y sus ecos, lo que proporciona así información acerca de la distancia y la velocidad del blanco. Estas neuronas sintonizadas con los retardos pueden mostrar respuestas muy específicas a llamadas de comunicación intraespecífica, lo que sugiere que las propias neuronas corticales pueden realizar estas dos funciones auditivas distintas (véase recuadro E). Evidentemente la capacidad general de la corteza auditiva de los mamíferos para detectar ciertas combinaciones espectrales y temporales de los sonidos naturales ha sido aprovechada en los murciélagos para realizar una navegación mediada por sonar, lo que arroja estas neuronas de doble función.

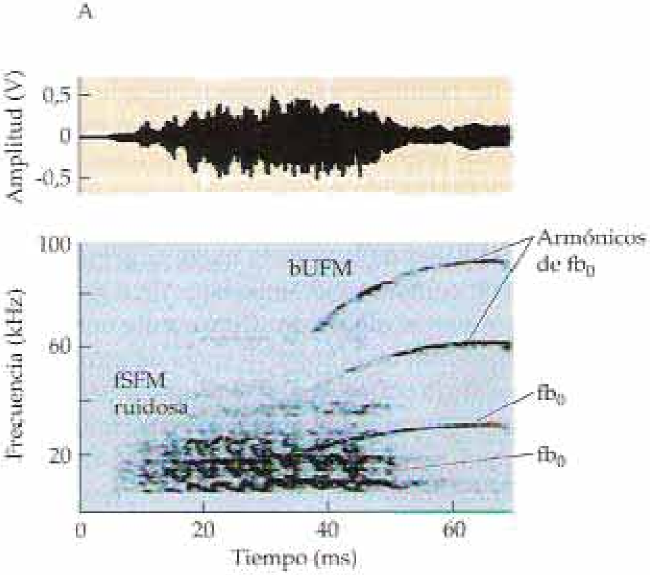
Muchas de las neuronas de doble especialización se categorizan como neuronas "sensibles a la combinación", esto es neuronas que muestran un aumento no lineal en la magnitud de su respuesta cuando se les presenta una combinación de tonos o bandas de ruido en comparación con la magnitud total de la respuesta producida por la presentación de cada elemento sonoro por separado. Las neuronas sensibles a la combinación están sintonizadas a más de una frecuencia y se especializan en reconocer sonidos específicos de especies complejas y extraer información fundamental para la supervivencia. Esta sensibilidad a las combinaciones de elementos sonoros simples parece ser una propiedad universal de las neuronas para la percepción de sonidos complejos por muchas especies de animales, como ranas, aves, murciélagos y primates no humanos. Por lo tanto, es muy probable que las neuronas sensibles a la combinación también participen en el reconocimiento de sonidos complejos en la corteza auditiva humana.

Los sonidos especialmente importantes para la comunicación intraespecífica a menudo tienen una estructura temporal muy ordenada. En los seres humanos el mejor ejemplo de estas señales que varían en el tiempo es la palabra, donde secuencias fonéticas diferentes se perciben como sílabas y palabras distintas (véase recuadro A del cap. 26). En algunos estudios de comportamiento en gatos y monos se observó que la corteza auditiva es especialmente importante para el procesamiento de las secuencias temporales del sonido.

Recuadro E

Representación de los sonidos complejos en el encéfalo de los murciélagos y los seres humanos

La mayoría de los sonidos naturales es compleja, lo que indica que difiere de los tonos puros o chasquidos que se utilizan a menudo en los estudios neurofisiológicos del sistema auditivo. Más bien, los sonidos naturales son tonales: tienen una frecuencia fundamental que determina en gran parte el "tono" del sonido y uno o más armónicos de diferentes intensidades que contribuyen a la calidad o "timbre" de un sonido. Por definición, la frecuencia de un armónico es un múltiplo de la frecuencia fundamental y ambas pueden ser moduladas en el tiempo. Estos barridos de *frecuencia modulada* (FM) pueden aumentar o disminuir en frecuencia, o cambiar a una forma sinusoidal u otra forma. En ocasiones, se pueden presentar numerosas frecuencias no armónicas simultáneas en algunos sonidos de la comunicación o musicales. En ciertos sonidos, un nivel de salpicado espectral o "ruido de banda ancha" está introducido en los sonidos tonales o de frecuencia modulada. En los casos típicos las variaciones en el espectro de sonidos se acompañan también por una modulación de la envoltura de amplitud del sonido complejo. Todas estas características pueden visualizarse realizando un análisis espectrográfico.

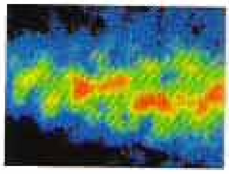


A. Envoltura de amplitud (arriba) y espectrograma (abajo) de una sílaba compuesta emitida por murciélagos bigotudos para la comunicación social. Esta composición presenta dos sílabas simples, una FM sinusoidal fija (fSFM) y una FM hacia arriba inclinada (bUFM) que surge de la fSFM después de cierta superposición. Cada sílaba tiene su propia frecuencia fundamental (fa_0 y fb_0) y numerosos armónicos. (Cortesía de Jagmeet Kanwal.)

¿De qué modo representa el encéfalo estos sonidos naturales complejos? Algunos estudios cognitivos de percepción de sonidos complejos proporcionan cierto conocimiento del modo en que una cantidad grande pero limitada de neuronas en el encéfalo puede representar dinámicamente una variedad infinita de estímulos naturales en el entorno sensitivo de los seres humanos y otros animales. En los murciélagos se presentan especializaciones para el procesamiento de los sonidos complejos. En algunos estudios de murciélagos con ecolocación se observó que tanto los sonidos de la comunicación como de ecolocación (fig. A) no sólo se procesan en el interior de algunas de estas áreas, sino también dentro de las propias neuronas en la corteza auditiva. También es probable que existan varios modos de procesamiento en los seres humanos, dada la gran superposición en el interior de las circunvoluciones temporal superior y media del lóbulo temporal para la representación de diferentes tipos de sonidos complejos.

La representación asimétrica es otro principio común del procesamiento de los sonidos complejos que conduce a representaciones lateralizadas (aunque en gran parte superpuestas) de los estímulos naturales. Así, los sonidos de la palabra, que son importantes para la comunicación, están lateralizados hacia la izquierda en las regiones del cinturón de la corteza auditiva, mientras que los sonidos ambientales, que son importantes para reaccionar ante aspectos del entorno auditivo y reconocerlos, están representados en cada hemisferio (fig. B). Los sonidos musicales que pueden motivarnos a marchar en una guerra o a relajarnos y meditar cuando afrontamos un estrés físico y emocional es-

Capítulo 13



Sistema vestibular

Aspectos generales

El sistema vestibular tiene funciones sensitivas importantes que contribuyen a la percepción del propio movimiento, la posición de la cabeza y la orientación espacial en relación con la gravedad. También cumple funciones motoras importantes, que ayudan a estabilizar la mirada, la cabeza y la postura. En la porción periférica del sistema vestibular se incluyen las estructuras del oído interno que funcionan como acelerómetros y dispositivos de guía inercial en miniatura, que continuamente dan información acerca de los movimientos y la posición de la cabeza y el cuerpo a los centros integradores localizados en el tronco del encéfalo, el cerebelo y las cortezas somatosensitivas. En la porción central del sistema se incluyen los núcleos vestibulares, que tienen extensas conexiones con las estructuras del tronco del encéfalo y cerebelosas. Los núcleos vestibulares también inervan en forma directa las neuronas motoras que controlan los músculos extraoculares, cervicales y posturales. Esta eferencia motora es especialmente importante para la estabilización de la mirada, la orientación cefálica y la postura durante el movimiento. Aunque no estamos conscientes de su funcionamiento, el sistema vestibular es un componente clave en los reflejos posturales y los movimientos oculares. Si el sistema está dañado, se afectan adversamente el equilibrio, la estabilización de la mirada cuando la cabeza está en movimiento y el sentido de orientación en el espacio. Estas manifestaciones de daño vestibular son importantes sobre todo en la evaluación de la lesión del tronco del encéfalo. Dado que el circuito del sistema vestibular se extiende a través de gran parte del tronco del encéfalo, se pueden realizar pruebas clínicas simples de la función vestibular para determinar la afectación del tronco del encéfalo, aun en los pacientes comatosos.

Laberinto vestibular

El componente periférico principal del sistema vestibular es un conjunto elaborado de cámaras interconectadas –el **laberinto**– que tiene mucho en común con la cóclea y de hecho se continúa con ella (véase cap. 12). Al igual que ésta, el laberinto deriva de la placoda ótica del embrión y utiliza el mismo conjunto especializado de células sensitivas, las células ciliadas, que transducen el movimiento físico en impulsos nerviosos. En la cóclea, el movimiento se debe a los sonidos transmitidos por el aire; en el laberinto, los movimientos transducidos surgen de los movimientos cefálicos, los efectos de la inercia debidos a la gravedad y las vibraciones transmitidas por el terreno (recuadro A).

El laberinto está incluido en la profundidad del hueso temporal e implica dos órganos que contienen **otolitos** (el **utrículo** y el **sáculo**) y los **conductos semicirculares** (fig. 13-1). La arquitectura compleja y sinuosa de estos com-

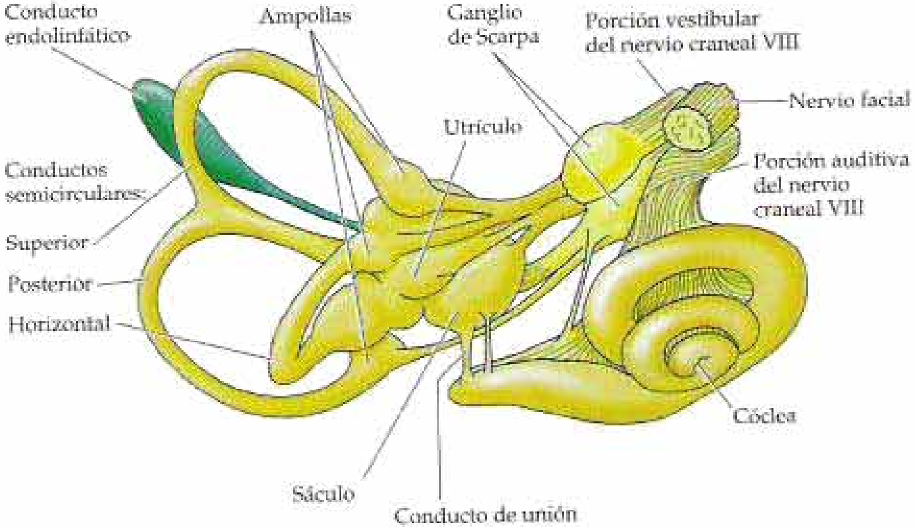


Fig. 13-1. El laberinto y su inervación. Se muestran las porciones vestibular y auditiva del octavo nervio; la pequeña conexión desde el nervio ventricular hasta la cóclea contiene fibras eferentes auditivas. La orientación general se muestra en la figura 12-3; también en la figura 13-8.

ponentes explica por qué esta parte del sistema vestibular se denomina laberinto. El utrículo y el sáculo están especializados para responder fundamentalmente a las *aceleraciones lineales* de la cabeza y su *posición estática relativa al eje gravitatorio*, mientras que los conductos semicirculares, como lo sugieren sus formas, están preparados para responder a las *aceleraciones rotacionales* de la cabeza.

La íntima relación entre la cóclea y el laberinto va más allá de su origen embrionario común. En realidad, los espacios coclear y vestibular están unidos (véase fig. 13-1) y los entornos iónicos especializados del órgano terminal vestibular son paralelos a los de la cóclea. Los sacos membranosos en e interior del hueso están llenos con líquido (endolinfa) y se denominan, en conjunto, laberinto membranoso. La endolinfa (al igual que la endolinfa coclear) es similar a las soluciones intracelulares en que tiene alto contenido de K^+ y bajo contenido de Na^+. Entre las paredes óseas (laberinto óseo) y el laberinto membranoso hay otro líquido, la perilinfa, cuya composición es similar a la del líquido cefalorraquídeo (o sea, bajo contenido de K^+ y alto contenido de Na^+; véase cap. 12).

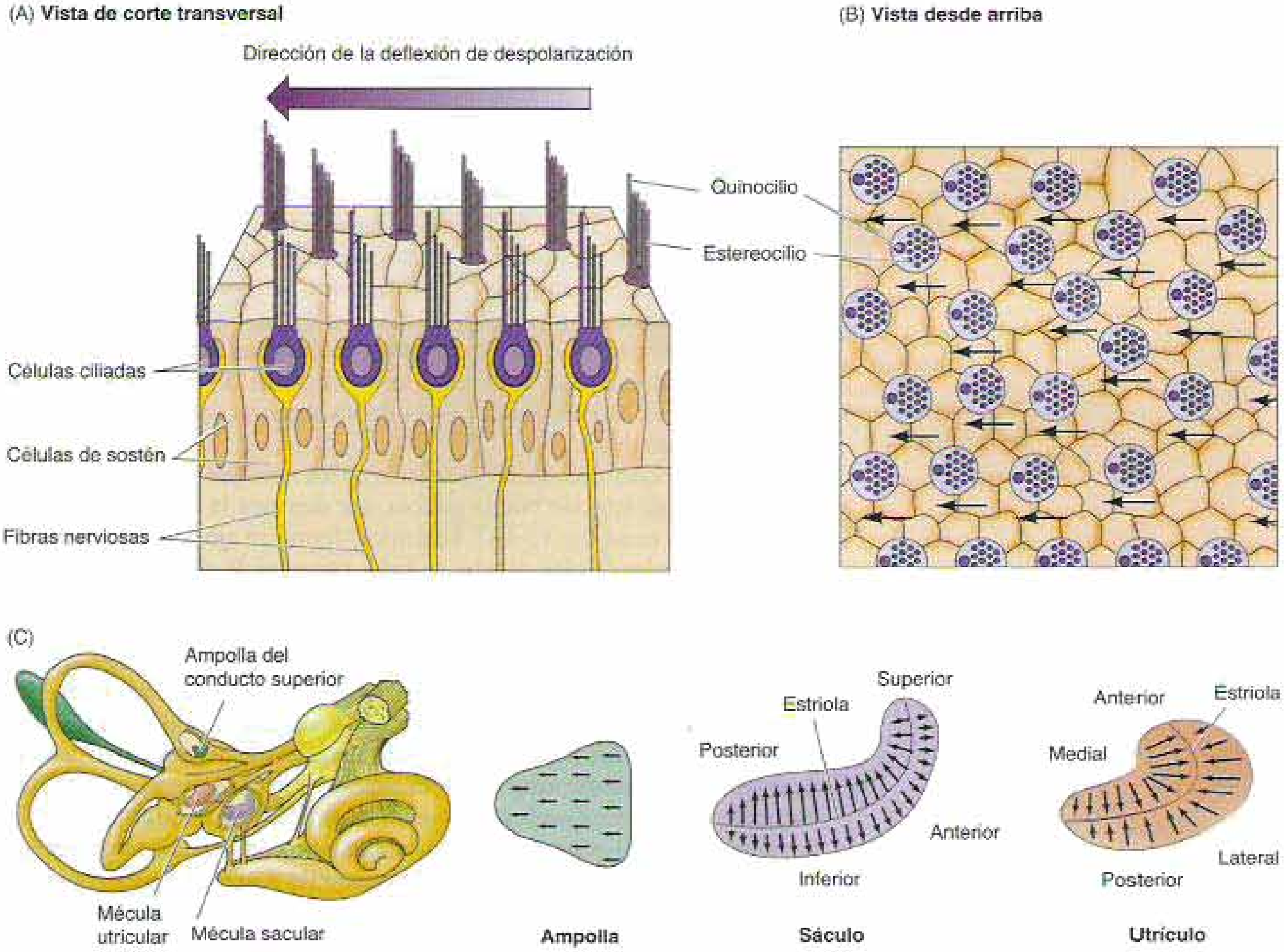
Las células ciliadas vestibulares se localizan en el utrículo y el sáculo e tres abultamientos en forma de ánforas, llamados **ampollas**, localizados en l base de los conductos semicirculares próximos al utrículo. En el interior d cada ampolla, las células ciliadas vestibulares extienden sus penachos ciliares en la endolinfa del laberinto membranoso. Como en la cóclea, las unione estrechas sellan las superficies apicales de las células ciliadas vestibulares, esto asegura que la endolinfa bañe selectivamente el penacho de células ciliadas mientras se mantienen separadas de la perilinfa que rodea la porción basal de la célula ciliada.

Células ciliadas vestibulares

Las células ciliadas vestibulares, que al igual que las células ciliadas c cleares transducen desplazamientos mínimos en potenciales de receptor co ductualmente relevantes, proporcionan la base para la función vestibular. L células ciliadas vestibulares y auditivas son muy similares; en el capítulo 1 ya se dio una descripción detallada de la estructura y la función de las células ciliadas. Como en el caso de las células ciliadas auditivas, el movimiento de los estereocilios hacia el quinocilio en los órganos terminales vestibulares abre los canales de transducción con puerta mecánica localizados en los extremos de los estereocilios, esto provoca la despolarización de la célula ciliada y la liberación del neurotransmisor en las fibras del nervio vestibular (y excitación de éstas). El movimiento de los estereocilios en la dirección que se aleja del quinocilio cierra los canales, para hiperpolarizar la célula ciliada y reducir así la actividad del nervio vestibular. La naturaleza bifásica del potencial del receptor indica que algunos canales de transducción están abiertos en ausencia de estimulación, por lo que las células ciliadas liberan transmisores en forma tónica, y generan así una actividad espontánea considerable en las fibras del nervio vestibular (véase fig. 13-6). Una consecuencia de estos potenciales de acción espontáneos es que las frecuencias de disparo de las fibras vestibulares pueden aumentar o disminuir de una forma que imita fielmente los potenciales del receptor producidos por las células ciliadas (recuadro B).

Es importante señalar que los manojos de células ciliadas en cada órgano vestibular tienen orientaciones específicas (fig. 13-2). En consecuencia, todo el órgano responde a los desplazamientos en todas las direcciones. En un conducto semicircular dado, todas las células ciliadas de la ampolla están polarizadas en la misma dirección. En el utrículo y el sáculo un área especializada

Fig. 13-2. Polarización morfológica de las células ciliadas vestibulares y mapas de polarización de los órganos vestibulares. **A.** El corte transversal de las células ciliadas muestra que todos los quinocilios de un grupo de estas células se localizan del mismo lado de la célula ciliada. La flecha indica la dirección de deflexión que despolariza la célula ciliada. **B.** Vista hacia abajo de los penachos ciliares. **C.** En las ampollas, situadas en la base de cada conducto semicircular, los penachos ciliares están orientados en la misma dirección. En el sáculo y el utrículo, la estriola divide las células ciliadas en poblaciones con polaridades opuestas de los penachos ciliares.



(A) **Vista de corte transversal**

(B) **Vista desde arriba**

Dirección de la deflexión de despolarización
Quinocilio
Estereocilio
Células ciliadas
Células de sostén
Fibras nerviosas
(C)
Ampolla del conducto superior
Mácula utricular
Mácula sacular
Ampolla
Superior
Estriola
Posterior
Anterior
Inferior
Sáculo
Anterior
Estriola
Medial
Lateral
Posterior
Utrículo

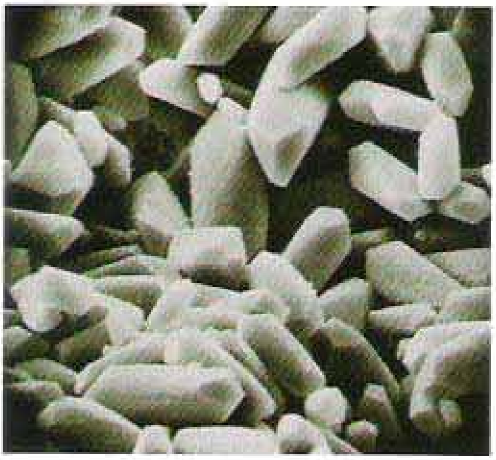


Fig. 13-3. Microfotografía electrónica de barrido que muestra cristales de carbonato de calcio (otoconias) en la mácula utricular del gato. Cada cristal tiene una longitud aproximada de 50 nm. (Tomado de Lindeman, 1973.)

denominada **estríola** divide las células ciliadas en dos poblaciones con polaridades opuestas (fig. 13-2C; véase también fig. 13-4C). La polarización direccional de las superficies receptoras es un principio básico de organización en el sistema vestibular, como se apreciará en las descripciones siguientes de los órganos vestibulares individuales.

Órganos con otolitos: utrículo y sáculo

Los desplazamientos y las aceleraciones lineales de la cabeza, como las inducidas por los movimientos de inclinación o traslación de ésta (véase recuadro A), son detectados por los dos órganos que tienen otolitos: el sáculo y el utrículo. Ambos contienen un epitelio sensorial, la **mácula**, formada por células ciliadas y células de sostén asociadas. Hay una capa gelatinosa que cubre las células ciliadas y sus penachos ciliares y por arriba de ésta una estructura fibrosa, la **membrana otolítica**, en la que están introducidos cristales de carbonato de calcio llamados **otoconias** (figs. 13-3 y 13-4A). Los cristales le dan su nombre a los órganos con otolitos (*otolito* viene del griego y significa "piedras en el oído"). Las otoconias hacen que la membrana otolítica sea considerablemente más pesada que las estructuras y los líquidos que la rodean, de modo que cuando se inclina la cabeza, la gravedad hace que la membrana se desplace en relación con el epitelio sensorial (fig. 13-4B). El movimiento "en cizalla" resultante entre la membrana otolítica y la mácula desplaza los penachos ciliares introducidos en la superficie gelatinosa inferior de la membrana. Este desplazamiento de los penachos ciliares genera un potencial de receptor en las células ciliadas. También se desarrolla un movimiento de cizallamiento entre la mácula y la membrana otolítica cuando la cabeza sufre aceleraciones lineales (véase fig. 13-5); la masa relativa mayor de la membrana otolítica causa el retraso transitorio por detrás de la mácula, lo que conduce al desplazamiento transitorio del penacho ciliar.

Se debería esperar que los efectos similares ejercidos sobre las células ciliadas otolíticas por ciertas inclinaciones y aceleraciones lineales de la cabeza volvieran a estos estímulos, que son diferentes, perceptualmente equivalentes cuando falta la retroalimentación visual, como se comprueba en la oscuridad o cuando se cierran los ojos. No obstante, las pruebas demuestran que los sujetos pueden discriminar entre estas dos categorías de estímulos, al parecer por medio de la actividad combinada de los órganos con otolitos y los conductos semicirculares.

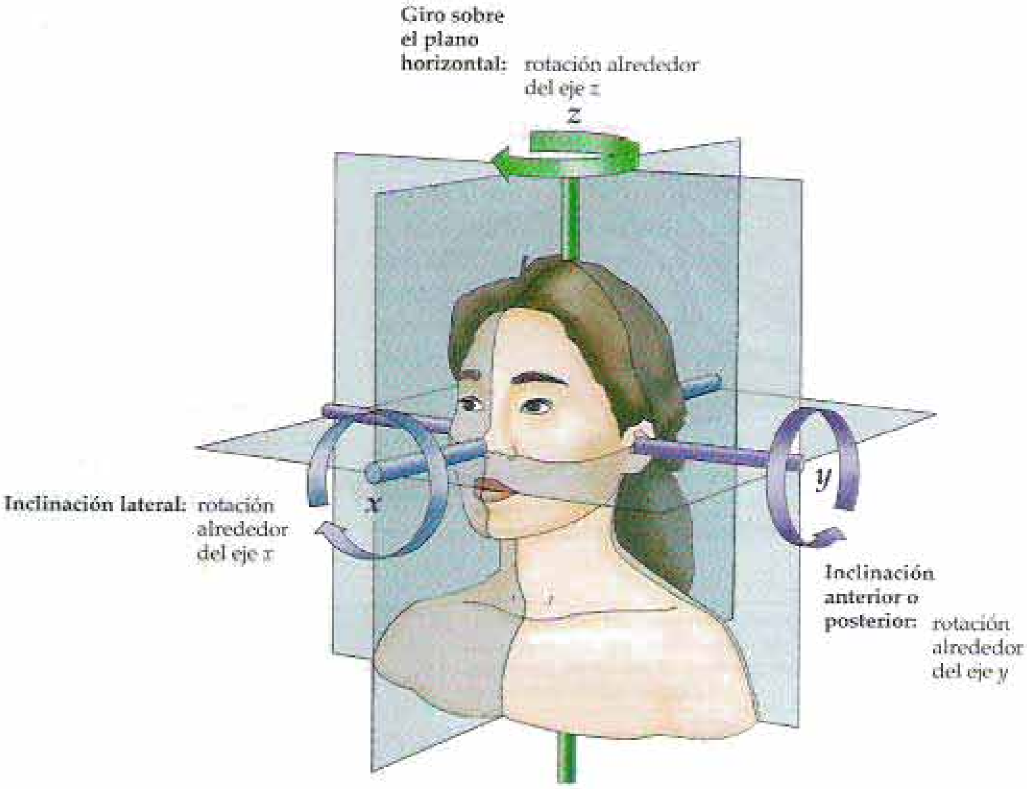
Como ya mencionamos, la orientación de los manojos de células ciliadas está organizada en relación con la estriola, que demarca la capa suprayacente de las otoconias (véase fig. 13-4A). La estriola forma un eje de simetría en espejo de manera que las células ciliadas en lados opuestos de ella tienen polarizaciones morfológicas opuestas. Por lo tanto, una inclinación a lo largo del eje de la estriola excitará las células ciliadas de un lado mientras inhibe las del otro lado. La mácula sacular está orientada verticalmente y la mácula utricular está orientada horizontalmente, con una variación continua en la polarización morfológica de las células ciliadas localizadas en cada mácula (como se muestra en la figura 13-4C, donde las flechas indican la dirección del movimiento que produce excitación). La inspección de las orientaciones excitadoras en las máculas indica que el utrículo responde a los movimientos de la cabeza en el plano horizontal, como las inclinaciones cefálicas hacia los costados y los desplazamientos laterales rápidos, mientras el sáculo responde a los movimientos en el plano vertical (movimientos hacia arriba-abajo y hacia adelante-atrás en el plano sagital).

Recuadro A

Un manual sobre navegación vestibular

La función del sistema vestibular puede simplificarse si se recuerdan algunos términos básicos de la mecánica clásica. Todos los cuerpos que se mueven en un encuadre tridimensional tienen seis grados de libertad: tres de ellos son movimientos de traslación y tres de rotación. Los elementos relativos a la traslación se refieren a los movimientos lineales en los ejes *x*, *y* y *z* (los planos horizontal y vertical). El movimiento de traslación en estos planos (aceleración lineal y desplazamiento estático de la cabeza) es la función primaria de los órganos con otolitos. Los tres grados de rotación se refieren a la rotación del cuerpo en relación con los ejes *x*, *y* y *z*, y se suelen denominar *inclinación lateral*, *inclinación anterior y giro sobre el plano horizontal*, respectivamente. Los conductos semicirculares son responsables sobre todo de sentir las aceleraciones rotacionales alrededor de estos tres ejes.

1. **Inclinación lateral:** rotación alrededor del eje *x*
2. **Inclinación anterior o posterior:** rotación alrededor del eje *y*
3. **Giro sobre el plano horizontal:** rotación alrededor del eje *z*


Giro sobre el plano horizontal: rotación alrededor del eje *z*
z
Inclinación lateral: rotación alrededor del eje *x*
x
y
Inclinación anterior o posterior: rotación alrededor del eje *y*

Obsérvese que las máculas sacular y utricular de un lado de la cabeza son imágenes especulares de las del otro lado. Por lo tanto, una inclinación de la cabeza hacia un lado tiene efectos opuestos sobre las células ciliadas correspondientes de las dos máculas utriculares. Este concepto es importante para comprender de qué modo las conexiones centrales de la periferia vestibular median la interacción de las aferencias desde ambos lados de la cabeza (véase la sección siguiente).

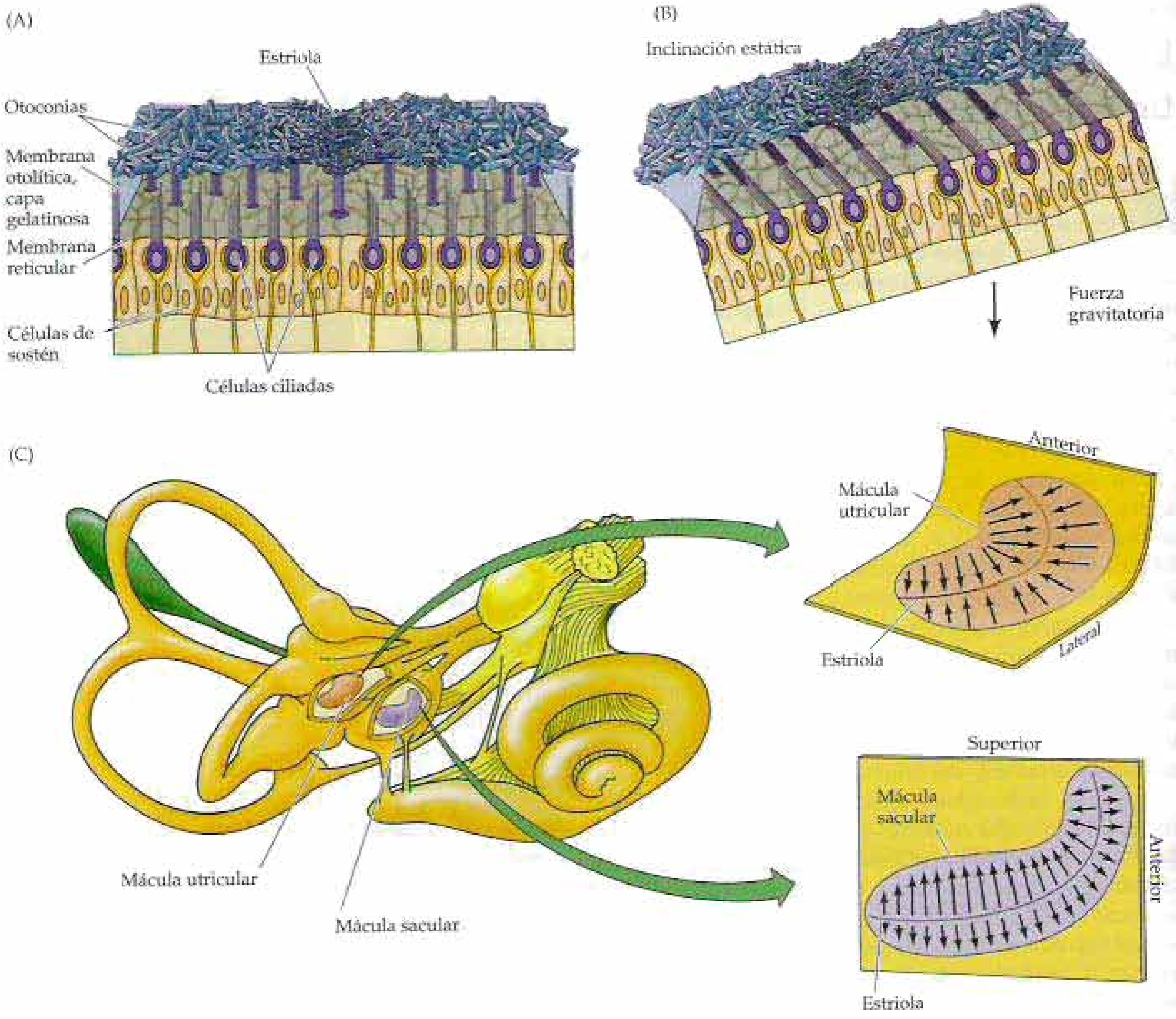

(A)
Estriola
Otoconias
Membrana otolítica, capa gelatinosa
Membrana reticular
Células de sostén
Células ciliadas
(B)
Inclinación estática
Fuerza gravitatoria
(C)
Anterior
Mácula utricular
Estriola
Lateral
Superior
Mácula sacular
Anterior
Estriola
Mácula utricular
Mácula sacular

Fig. 13-4. Polarización morfológica de las células ciliadas en la mácula utricular y la mácula sacular. **A.** Corte transversal de la mácula utricular que muestra los penachos ciliares que se proyectan en la capa gelatinosa cuando la cabeza está a nivel. **B.** Corte transversal de la mácula utricular cuando la cabeza está inclinada. **C.** Orientación de las máculas utricular y sacular en la cabeza; las flechas muestran la orientación de los quinocilios, como en la figura 13-2. Los *sáculos* están orientados casi de manera vertical, y los *utrículos* enforma más o menos horizontal. La estriola es un reparo estructural formado por pequeñas otoconias dispuestas en una zanja estrecha que divide cada órgano con otolitos. En la mácula utricular, los quinocilios están dirigidos hacia la estriola. En la mácula sacular los quinocilios señalan en dirección opuesta desde la estriola. Obsérvese que, tomados con el utrículo y el sáculo del otro lado del cuerpo, hay una representación continua de todas las direcciones del movimiento corporal.

Recuadro B

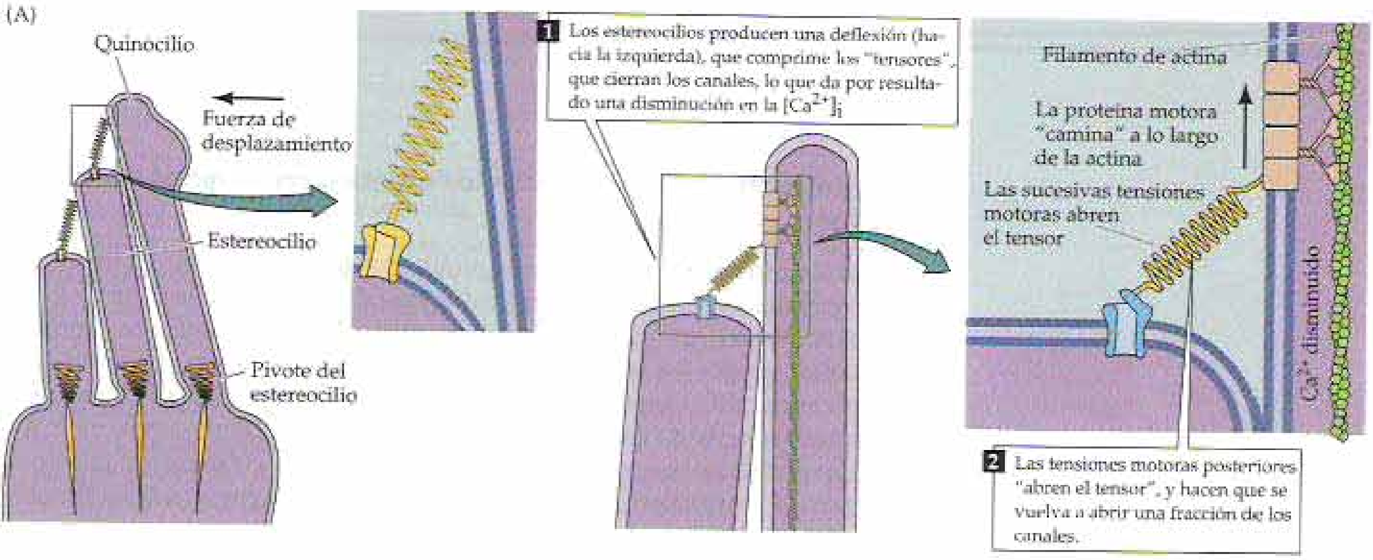
Adaptación y modulación de las células ciliadas vestibulares

Adaptación de las células ciliadas

El movimiento minúsculo del penacho ciliar en el umbral sensitivo se comparó con el desplazamiento de la parte superior de la Torre Eiffel que es equivalente al ancho de un pulgar. A pesar de su gran sensibilidad, la célula ciliada puede adaptarse con rapidez y en forma continua a los desplazamientos estáticos del penacho ciliar causados por los movimientos grandes. Estos ajustes son especialmente útiles en los órganos con otolitos, donde la adaptación permite que las células ciliadas mantengan la sensibilidad a las pequeñas aceleraciones lineales y angulares de la cabeza a pesar de las aferencias constantes de las fuerzas gravitatorias que son más de un millón de veces mayores. En otras células receptoras, como los fotorreceptores, la adaptación se logra mediante la regulación de una cascada de segundos mensajeros inducida por el episodio inicial de la transducción. Sin embargo, la célula ciliada depende de una estrategia diferente, dado que no hay un sistema de segundos mensajeros entre el episodio inicial de la transducción y el potencial de receptor ulterior (como podría esperarse para los receptores que responden con tanta rapidez).

La adaptación se desarrolla en ambas direcciones en las que el desplazamiento del penacho ciliar genera un potencial de receptor, si bien en diferentes velocidades para cada dirección. Cuando el penacho ciliar es empujado hacia el quinocilio, la tensión aumenta inicialmente en el tensor de compuerta. Durante la adaptación, la tensión disminuye de nuevo hasta el nivel de reposo, tal vez porque un extremo del tensor de compuerta se vuelve a ubicar a lo largo del eje del estereocilio. Cuando el penacho ciliar es desplazado en la dirección opuesta, alejado del quinocilio, el tensor al principio se relaja; en la adaptación se incluye entonces un aumento en su tensión. Una teoría es que un motor regulado por el calcio como la ATPasa de miosina trepa a lo largo de los filamentos de actina en el estereocilio y restablece activamente la acción del tensor de transducción. Durante la despolarización sostenida, ingresa algo de Ca^{2+} a través del canal de transducción, junto con K^+. El Ca^{2+} hace entonces que el motor pase una fracción mayor de su tiempo desligado de la actina; lo que conduce al deslizamiento del tensor por el costado del estereocilio. Durante la hiperpolarización sostenida (fig. A), los niveles de Ca^{2+} caen por debajo de los niveles de reposo y el motor pasa más tiempo ligado a la actina; esto eleva los filamentos de la actina, y aumenta la acción del tensor. A medida que la tensión se incrementa, algunos de los canales de transducción, antes cerrados, se abren, lo que permite el ingreso de Ca^{2+} y disminuye el progreso del motor hasta lograr un equilibrio entre el trepamiento y el

A. La adaptación se explica en el modelo de tensor de compuerta por el ajuste del punto de inserción de las conexiones de los extremos. El movimiento del punto de inserción hacia arriba y hacia abajo del tallo del estereocilio, tal vez impulsado por un motor proteico dependiente del Ca^{2+}, puede ajustar continuamente la tensión de reposo de la conexión del extremo. (Tomado de Hudspeth y Gillespie, 1994).



1 Los estereocilios producen una deflexión (hacia la izquierda), que comprime los "tensores", que cierran los canales, lo que da por resultado una disminución en la $[Ca^{2+}]_i$

2 Las tensiones motoras posteriores "abren el tensor", y hacen que se vuelva a abrir una fracción de los canales.

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Adaptación y modulación de las células ciliadas vestibulares

deslizamiento del motor. En apoyo a este modelo, cuando el Ca^{2+} interno es reducido artificialmente, aumenta la acción del tensor. Este modelo de adaptación de la célula ciliada presenta una solución molecular sofisticada a la regulación de un proceso mecánico.

Modulación eléctrica

Si bien la modulación mecánica desempeña un papel importante en la generación de la selectividad de frecuencias de la cóclea, hay otros mecanismos que contribuyen a este proceso en las células de los nervios vestibular y auditivo. Estos otros mecanismos de modulación son en especial importantes en los órganos con otolitos, donde al contrario de la cóclea no existe ninguna resonancia macromecánica para filtrar y aumentar en forma selectiva los movimientos biológicamente relevantes. Uno de estos mecanismos es la resonancia eléctrica que muestran las células ciliadas en respuesta a la despolarización: el potencial de membrana de una célula sufre oscilaciones sinusoidales disminuidas a una frecuencia específica en respuesta a la inyección de pulsos de corriente despolarizantes (fig. B).

El mecanismo iónico de este proceso comprende dos tipos principales de canales iónicos localizados en la membrana del soma de la célula ciliada. El primero de estos canales es una conductancia del Ca^{2+} activada por voltaje, que permite el ingreso de Ca^{2+} al soma celular en respuesta a la despolarización, como la generada por la corriente de transducción. El segundo es una conductancia al K^+ activada por el Ca^{2+}, que se dispara por la elevación de la concentración interna de Ca^{2+}. Estas dos corrientes producen un interjuego de despolarización y repolarización que da por resultado la resonancia eléctrica (fig. C). La activación de la conductancia al K^+ activada por el Ca^{2+} de la célula ciliada se desarrolla 10 a 100 veces más rápido que la de las corrientes similares en otras células. Esta cinética rápida permite que esta conductancia genere una respuesta eléctrica que por lo general requiere las propiedades rápidas de un canal regulado por voltaje.

Si bien una célula ciliada responde al movimiento del penacho ciliar en una gama de frecuencias amplia, el potencial de receptor resultante es más grande en la frecuencia de la resonancia eléctrica. La frecuencia de resonancia representa la frecuencia característica de la célula ciliada y el movimiento en esa frecuencia será el más eficiente. Esta resonancia eléctrica posee implicaciones importantes para las estructuras como el utrículo y el sáculo, los que pueden codificar una gama de frecuencias características sobre la base de las diferentes frecuencias de resonancia de sus células ciliadas componentes. Por lo tanto, la modulación eléctrica en los órganos con otolitos puede generar un aumento de la modulación a las frecuencias de estimulación biológicamente relevantes, aun en ausencia de resonancias macromecánicas en el interior de estas estructuras.

Bibliografía

Asad, J. A. y D. P. Corey (1992) An active motor model for adaptation by vertebrate hair cells. J. Neurosci. 12: 3291-3309.

Crawford, A. C. y R. Fettiplace (1981) An

De qué modo las neuronas de los órganos con otolitos perciben las fuerzas lineales

La estructura de los órganos con otolitos les permite percibir tanto los desplazamientos estáticos, por ejemplo, los causados por la inclinación de la cabeza en relación con el eje gravitatorio, como los desplazamientos transitorios causados por los movimientos de traslación de la cabeza. La masa de la membrana otolítica en relación con la endolinfa circundante, así como el desacoplamiento físico de la membrana otolítica de la mácula subyacente, hacen que el desplazamiento del penacho ciliar se desarrolle transitoriamente en respuesta a aceleraciones lineales y tónicamente en respuesta a la inclinación de la cabeza. Por lo tanto, estos órganos de los sentidos pueden transmitir tanto información tónica como transitoria. En la figura 13-5 se muestran algu-

electrical turning mechanism in turtle cochlear hair cells. J. Neurophysiol. 312: 377-412.

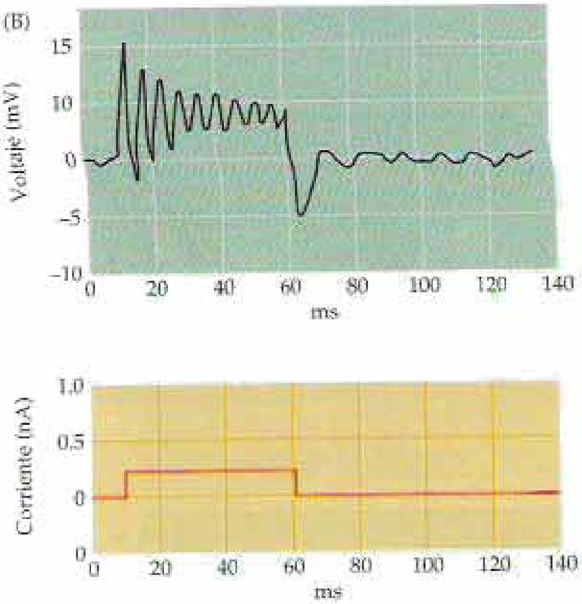
Hudspeth, A. J. (1985) The cellular basis of hearing: the biophysics of hair cells. Science 230: 745-752.

Hudspeth, A. J. y P. G. Gillespie (1994) Pulling strings to tune transduction: Adaptation by hair cells. Neuron. 12: 1-9.

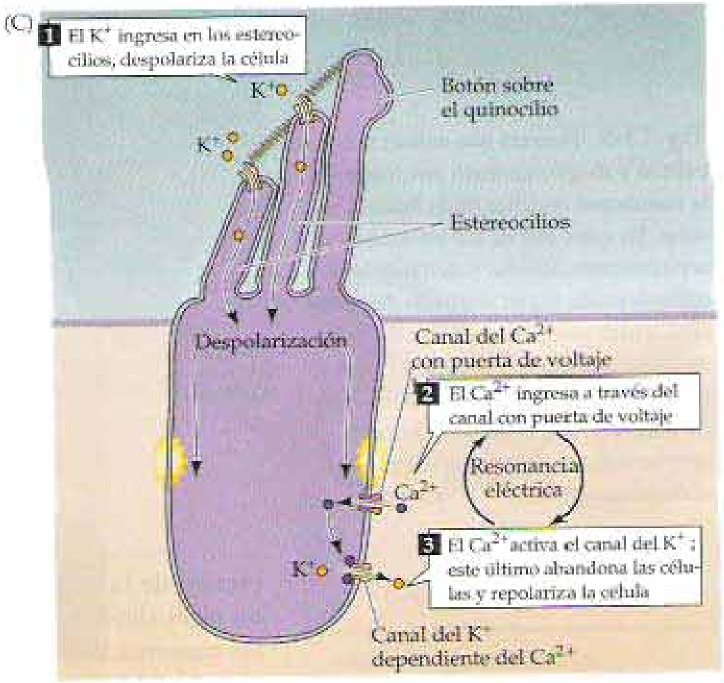
Lewis, R. S. y A. J. Hudspeth (1988) A model for electrical resonante and frequency tuning in saccular hair cells of the bull-frog, *Rana catesbeiana*. J. Physiol: 400: 275-297.

Lewis, R. S. y A. J. Hudspeth (1983) Voltage- and ion-dependent conductances in solitary vertebrate hair cells. Nature 304: 538-541.

Shepherd, G. M. G. y D. P. Corey (1994) The extent of adaptation in bullfrog saccular hair cells. J. Neurosci. 14: 6217-6229.



B. Oscilaciones de voltaje (trazado superior) en una célula ciliada aislada en respuesta a una inyección de corriente despolarizante (trazado inferior). (Tomado de Lewis y Hudspeth, 1983.)


(C)
1 El K⁺ ingresa en los estereocilios, despolariza la célula
K⁺
K⁺
Botón sobre el quinocilio
Estereocilios
Despolarización
Canal del Ca²⁺ con puerta de voltaje
2 El Ca²⁺ ingresa a través del canal con puerta de voltaje
Ca²⁺
Resonancia eléctrica
K⁺
3 El Ca²⁺ activa el canal del K⁺; este último abandona las células y repolariza la célula
Canal del K⁺ dependiente del Ca²⁺

C. Base iónica propuesta para la resonancia eléctrica en las células ciliadas. (Tomado de Hudspeth, 1985.)

nas de las fuerzas producidas por la inclinación de la cabeza y las aceleraciones lineales sobre la mácula utricular.

Estas propiedades de las células ciliadas se reflejan en las respuestas de las fibras del nervio vestibular que inervan los órganos con otolitos. Las fibras nerviosas tienen una frecuencia de descarga constante y relativamente alta cuando la cabeza está erecta. El cambio en la frecuencia de disparo en respuesta a un momento dado puede ser sostenido o transitorio, lo que señala así la posición absoluta de la cabeza o la aceleración lineal. En la figura 13-6 se muestra un ejemplo de la respuesta sostenida de una fibra del nervio vestibular que inerva el utrículo. Las respuestas se registraron en los axones de un mono sentado en una silla que podía inclinarse durante varios segundos para producir una fuerza constante. Antes de la inclinación, el axón tiene una frecuencia de disparo elevada, cuyo aumento o disminución dependen de la di-

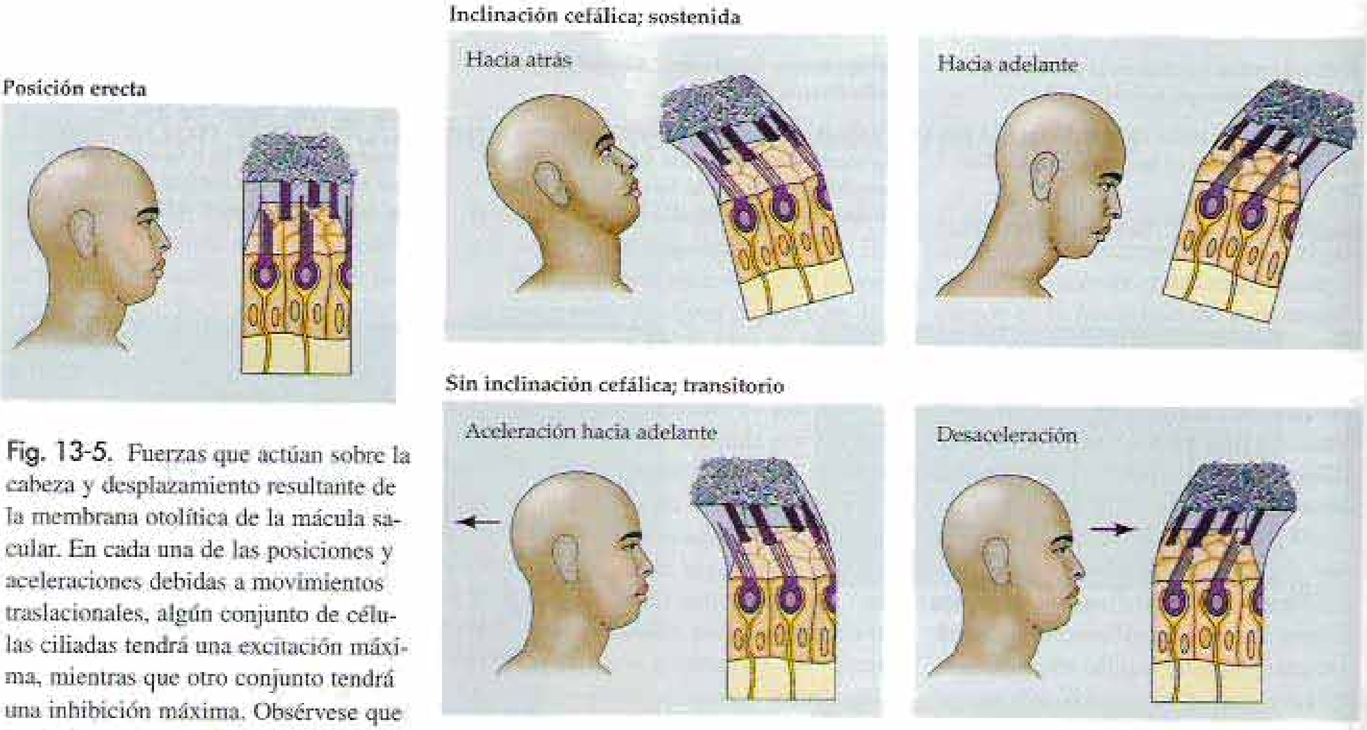

Posición erecta
Inclinación cefálica; sostenida
Hacia atrás
Hacia adelante
Sin inclinación cefálica; transitorio
Aceleración hacia adelante
Desaceleración

Fig. 13-5. Fuerzas que actúan sobre la cabeza y desplazamiento resultante de la membrana otolítica de la mácula sacular. En cada una de las posiciones y aceleraciones debidas a movimientos traslacionales, algún conjunto de células ciliadas tendrá una excitación máxima, mientras que otro conjunto tendrá una inhibición máxima. Obsérvese que las inclinaciones cefálicas producen desplazamientos similares a algunas aceleraciones.

rección de la inclinación. Obsérvese también que la respuesta se mantiene en un nivel alto mientras la fuerza de inclinación sea constante; por lo tanto, estas neuronas codifican fielmente la fuerza estática que se aplica en la cabeza (fig. 13-6A). Cuando ésta retorna a la posición original, el nivel de descarga de las neuronas vuelve al valor basal. Por el contrario, cuando la inclinación es en la dirección opuesta, las neuronas responden con la disminución de su frecuencia de descarga por debajo del nivel de reposo (fig. 13-6B) y se mantienen deprimidas mientras la fuerza estática continúa. De forma similar, los aumentos o las reducciones transitorios en la frecuencia de descarga desde niveles espontáneos señalan la dirección de las aceleraciones lineales de la cabeza.

El espectro de orientaciones de los penachos ciliares en el interior de los órganos con otolitos les permite transmitir información acerca de la fuerza lineal en cualquier dirección en la que se mueva el cuerpo (véase fig. 13-4C). El utrículo, relacionado fundamentalmente con el movimiento en el plano horizontal, y el sáculo, relacionado con el movimiento vertical, se combinan para medir en forma eficaz las fuerzas lineales que actúan en tres dimensiones sobre la cabeza en cualquier momento. Las inclinaciones de la cabeza fuera del plano horizontal y sus movimientos de traslación en cualquier dirección estimulan un subgrupo distinto de células ciliadas en la mácula sacular y la mácula utricular, mientras suprimen simultáneamente las respuestas de otras células ciliadas en estos órganos. Finalmente, las variaciones en la polaridad de las células ciliadas en el interior de los órganos con otolitos producen patrones de actividad de las fibras de los nervios vestibulares que, a nivel poblacional, pueden codificar sin ambigüedades la posición de la cabeza y las fuerzas que influyen en ella.

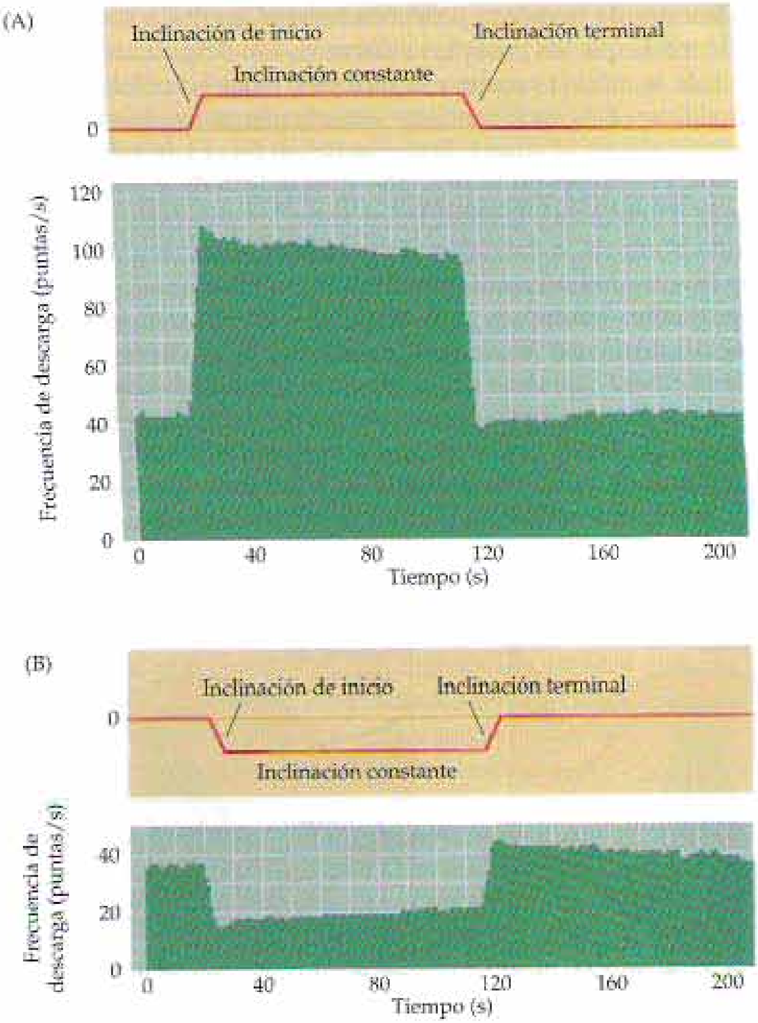


Fig. 13-6. Respuesta de un axón del nervio vestibular de un órgano con otolitos. **A.** El estímulo (arriba) es un cambio en la inclinación cefálica. El histograma de espigas muestra la respuesta de la neurona a la inclinación en una dirección particular. **B.** Una respuesta de la misma fibra a la inclinación en dirección opuesta. (Tomado de Goldberg y Fernández, 1976.)

Conductos semicirculares

Mientras los órganos con otolitos están relacionados primariamente con las traslaciones y la orientación de la cabeza con respecto a la gravedad, los conductos semicirculares perciben las *rotaciones* de la cabeza, que se originan en movimientos autoinducidos o en aceleraciones angulares impartidas por fuerzas externas. Cada uno de los tres conductos semicirculares tiene en su base una expansión en forma de bulbo denominada **ampolla** (fig. 13-7), que aloja el epitelio sensorial o **cresta**, que contiene las células ciliadas. La estructura de los conductos sugiere cómo detectan las aceleraciones angulares que surgen de la rotación cefálica. Los penachos ciliares se extienden afuera de la cresta en una masa gelatinosa, la **cúpula**, que forma un puente en el ancho de la ampolla y crea una barrera líquida a través de la cual no puede circular la endolinfa. En consecuencia, la cúpula relativamente distensible es distorsionada por los movimientos del líquido endolinfático. Cuando la cabeza gira en el plano de uno de los conductos semicirculares, la inercia de la endolinfa produce una fuerza a través de la cúpula, que la distiende de la dirección del movimiento cefálico y produce un desplazamiento de los penachos ciliares en el interior de la cresta (fig. 13-8A, B). Por el contrario, las

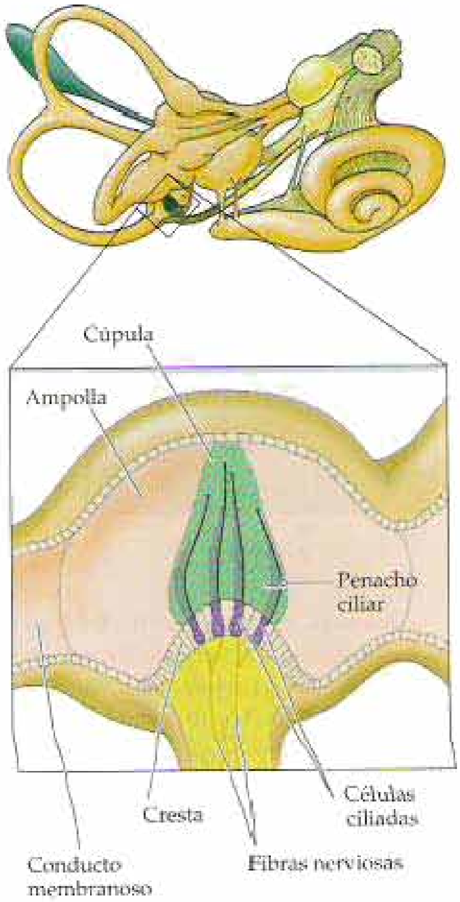


Fig. 13-7. Ampolla del conducto semicircular posterior que muestra las crestas, los penachos ciliares y la cúpula. Esta última es distorsionada por el líquido en el conducto membranoso cuando se rota la cabeza.

aceleraciones lineales de la cabeza producen fuerzas iguales a ambos lados de la cúpula, de modo que los penachos ciliares no son desplazados.

A diferencia de la mácula sacular y la utricular, todas las células ciliadas en la cresta en el interior de cada conducto semicircular se organizan con sus quinocilios para señalar en la misma dirección (véase fig. 13-2C). Por lo tanto, cuando la cúpula se mueve en la dirección apropiada, toda la población de células ciliadas se despolariza y la actividad en todos los axones de inervación aumenta. Cuando la cúpula se mueve en la dirección opuesta, la población se hiperpolariza y la actividad neuronal disminuye. Las deflexiones ortogonales a la dirección excitadora-inhibidora producen poca respuesta o ninguna.

Cada conducto semicircular funciona en asociación con otro localizado en el lado opuesto de la cabeza, que tiene sus células ciliadas alineadas en dirección contraria. Hay tres de estos pares: los dos conductos horizontales y el conducto superior a cada lado que funciona con el conducto posterior del otro lado (fig. 13-8C). La rotación cefálica deforma la cúpula en direcciones opuestas para las dos parejas y se producen cambios opuestos en sus frecuencias de disparo (re-

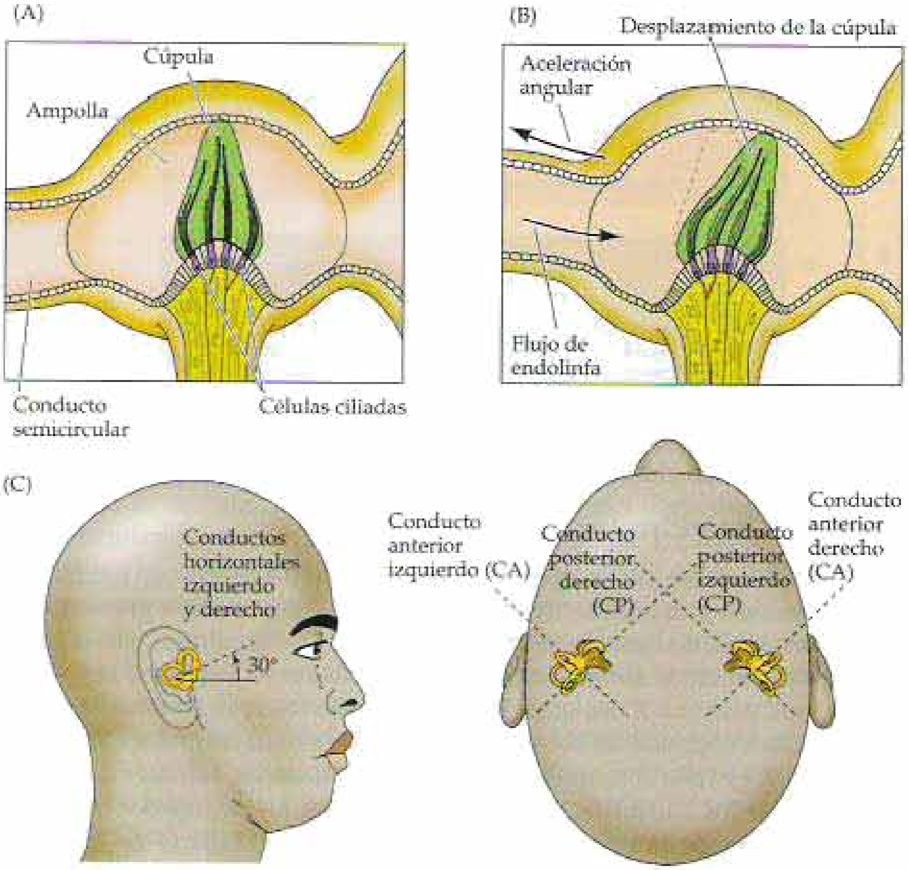

(A)
Cúpula
Ampolla
Conducto semicircular
Células ciliadas
(B)
Desplazamiento de la cúpula
Aceleración angular
Flujo de endolinfa
(C)
Conductos horizontales izquierdo y derecho
30°
Conducto anterior izquierdo (CA)
Conducto posterior derecho (CP)
Conducto posterior izquierdo (CP)
Conducto anterior derecho (CA)

Fig. 13-8. Organización funcional de los conductos semicirculares. **A.** Posición de la cúpula sin aceleración angular. **B.** Distorsión de la cúpula durante la aceleración angular. Cuando se rota la cabeza en el plano del conducto (flecha por fuera del conducto), la inercia de la endolinfa crea una fuerza (flecha en el interior del conducto) que desplaza la cúpula. **C.** Disposición de los conductos de a pares. Los dos conductos horizontales forman un par; el conducto anterior derecho (CA) y el conducto posterior izquierdo (CP) forman un par; el CA izquierdo y el CP derecho forman un par.

cuadro C). Por lo tanto, la orientación de los conductos horizontales los torna selectivamente sensibles a la rotación en el plano horizontal. En forma más específica, las células ciliadas que se encuentran en el conducto hacia el que se gira la cabeza se despolarizan, mientras que las del otro lado se hiperpolarizan.

Por ejemplo, cuando la cabeza acelera hacia la izquierda, la cúpula es empujada hacia el quinocilio en el conducto horizontal izquierdo y la frecuencia de descarga de los axones relevantes en el nervio vestibular izquierdo aumenta. Por el contrario, la cúpula en el conducto horizontal derecho es empujada lejos del quinocilio, con una disminución simultánea en la frecuencia de descarga de las neuronas relacionadas. Si el movimiento cefálico es hacia la derecha, el resultado es justamente lo opuesto. Esta disposición de empuje y tracción opera en los tres pares de conductos; el par cuya actividad está regulada se encuentra en el plano rotacional y el miembro del par cuya actividad está aumentada se halla en el lado hacia el que gira la cabeza. El resultado neto es un sistema que brinda información acerca de la rotación de la cabeza en cualquier dirección.

De qué modo los conductos semicirculares perciben las aceleraciones angulares

Al igual que los axones que inervan los órganos con otolitos, las fibras vestibulares que inervan los conductos semicirculares muestran un nivel alto de actividad espontánea. En consecuencia, estas neuronas pueden transmitir información por medio del aumento o la disminución de su frecuencia de descarga y codificar así con mayor eficacia los movimientos de la cabeza (véase antes). Las respuestas bidireccionales de las fibras que inervan las células ciliadas del conducto semicircular se estudiaron mediante el registro de las frecuencias de descarga axónica en el nervio vestibular en un mono. Sentado en una silla, al mono se lo rotó continuamente en una dirección durante tres fases: un período inicial de aceleración, luego un período de varios segundos a una velocidad constante y por último un período de desaceleración súbita hasta una detención (fig. 13-9). Las frecuencias máximas de descarga observadas corresponden al período de aceleración; la inhibición máxima corresponde al período de desaceleración. Durante la fase de velocidad constante, la respuesta se adapta de modo que la frecuencia de descarga cede hasta el nivel de reposo; una vez que el movimiento se detiene, la actividad neuronal disminuye transitoriamente antes de retornar al nivel de reposo.

Las neuronas que inervan los pares de conductos semicirculares tienen un patrón de respuesta complementario. Obsérvese que la velocidad de adaptación (del orden de décimas de segundo) corresponde al tiempo que tarda la cúpula en retornar a su estado no distorsionado (y para los penachos ciliares en volver a su posición sin deflexión); por lo tanto, la adaptación puede desarrollarse incluso mientras la cabeza sigue girando, mientras se mantenga una velocidad angular constante. Estas fuerzas constantes son raras en la naturaleza, aunque se encuentran en barcos, aeroplanos y vehículos espaciales, donde a veces se describen arcos de aceleración prolongados.

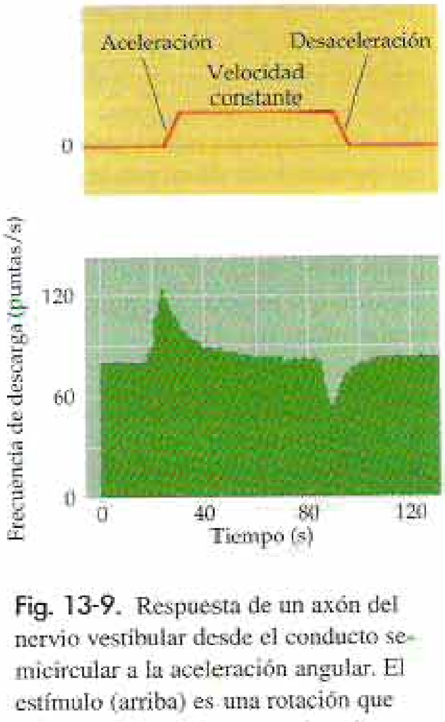


Fig. 13-9. Respuesta de un axón del nervio vestibular desde el conducto semicircular a la aceleración angular. El estímulo (arriba) es una rotación que primero acelera, luego mantiene la velocidad constante y después desacelera la cabeza. El axón aumenta su descarga por arriba del nivel de reposo en respuesta a la aceleración, retorna al nivel de reposo durante la velocidad constante, luego disminuye su frecuencia de descarga por debajo del nivel de reposo durante la desaceleración; estos cambios en la frecuencia de descarga reflejan los efectos inerciales sobre el desplazamiento de la cúpula. (Tomado de Goldberg y Fernández, 1971.)

Vías centrales para estabilizar la mirada, la cabeza y la postura

Los órganos terminales vestibulares se comunican a través de la rama vestibular del nervio craneal VIII con estructuras diana en el tronco del encéfalo y el cerebelo, las que procesan gran parte de la información necesaria para computar la posición y el movimiento de la cabeza. Como se observa en el

Recuadro C

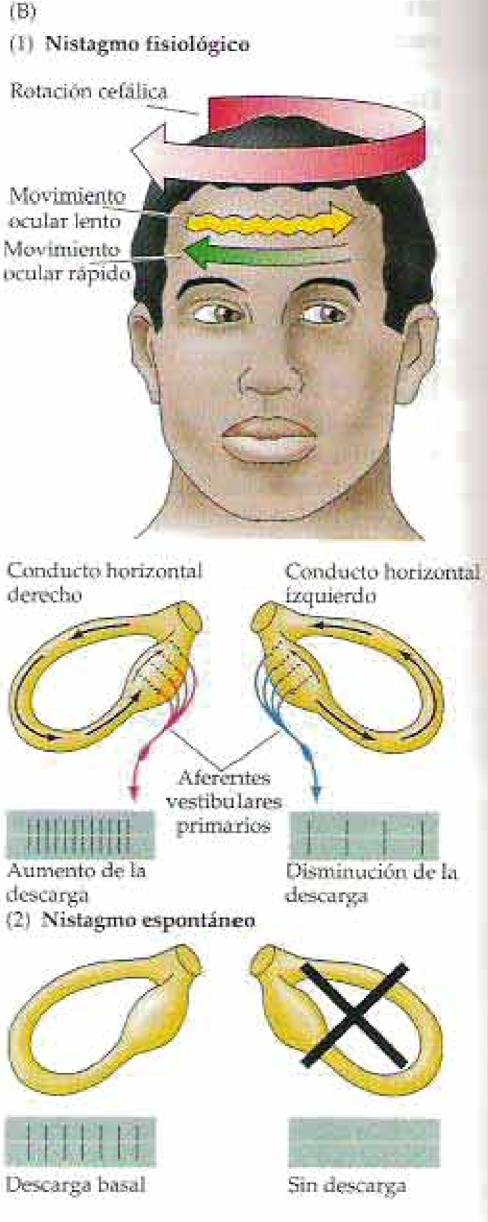
Irrigación con agua fría sobre el sistema vestibular

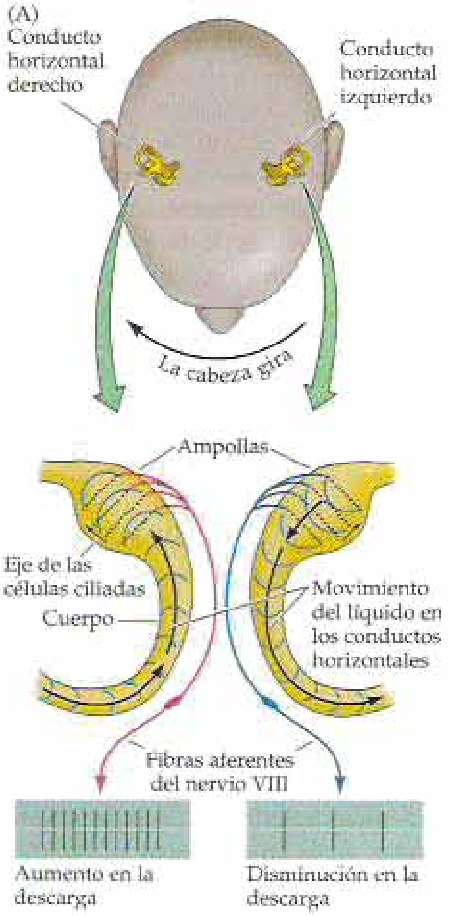
El examen de la integridad del sistema vestibular puede indicar mucho acerca del estado del tronco del encéfalo, sobre todo en pacientes en coma.

Normalmente, cuando no se rota la cabeza, las eferencias de los nervios de los lados derecho e izquierdo son iguales; por lo tanto, no se desarrollan movimientos oculares. Cuando la cabeza se rota en el plano horizontal, las fibras aferentes vestibulares del lado hacia el que se gira aumentan su frecuencia de descarga (figs. A y B). La diferencia neta en las frecuencias de descarga conduce entonces a movimientos lentos de los ojos contrarios al movimiento de giro. Esta respuesta refleja genera el componente lento de un patrón de movimientos oculares normales denominado nistagmo fisiológico (fig. B1). (El componente rápido es un movimiento sacádico que restablece la posición ocular; véase cap. 19.)

Es posible desarrollar un nistagmo patológico si hay un daño unilateral del sistema vestibular. En este caso, el silenciamiento de las eferencias espontáneas provenientes del lado dañado produce una diferencia patológica en la frecuencia de descarga, dado que persiste la descarga espontánea desde el lado intacto (fig. B2). La diferencia en las frecuencias de descarga produce nistagmo, aun cuando no se efectúen movimientos cefálicos.

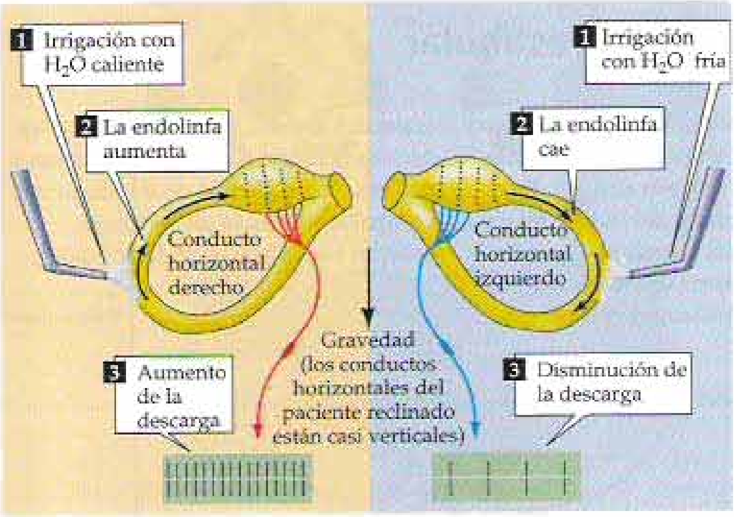
Por lo tanto, estas respuestas a la estimulación vestibular pueden utilizarse para evaluar la integridad del tronco del encéfalo en los pacientes inconscientes. Si se coloca al paciente sobre su dorso y se eleva la cabeza hasta alrededor de 30° por encima de la horizontal, los conductos semicirculares horizontales se colocan casi en orientación vertical. Entonces, la irrigación de un oído con agua fría conduce a movi-


(B)
(1) Nistagmo fisiológico
Rotación cefálica
Movimiento ocular lento
Movimiento ocular rápido
Conducto horizontal derecho
Conducto horizontal izquierdo
Aferentes vestibulares primarios
Aumento de la descarga
Disminución de la descarga
(2) Nistagmo espontáneo
Descarga basal
Sin descarga


(A)
Conducto horizontal derecho
Conducto horizontal izquierdo
La cabeza gira
Ampollas
Eje de las células ciliadas
Cuerpo
Movimiento del líquido en los conductos horizontales
Fibras aferentes del nervio VIII
Aumento en la descarga
Disminución en la descarga

A. La vista hacia abajo sobre la parte superior de la cabeza de una persona muestra el movimiento del líquido generado en los conductos horizontales izquierdo y derecho, y los cambios en las frecuencias de descarga del nervio vestibular cuando se gira la cabeza hacia la derecha. **B.** En los individuos normales, la rotación de la cabeza produce nistagmo fisiológico (1), que implica un movimiento ocular lento hacia el lado opuesto a la dirección del giro cefálico. El componente lento de los movimientos oculares se debe a las diferencias netas en las frecuencias de descarga del nervio vestibular derecho e izquierdo que actúan a través del circuito central diagramado en la figura 13-10. El nistagmo espontáneo (2), en el que los ojos se mueven rítmicamente de un lado a otro en ausencia de cualquier movimiento cefálico, se desarrolla cuando uno de los conductos está dañado. En esta situación hay diferencias netas en las frecuencias de descarga del nervio vestibular aun cuando la cabeza está quieta, dado que el nervio vestibular que inerva el conducto intacto descarga constantemente cuando está en reposo, en contraste con la ausencia de actividad en el lado dañado.

(C)

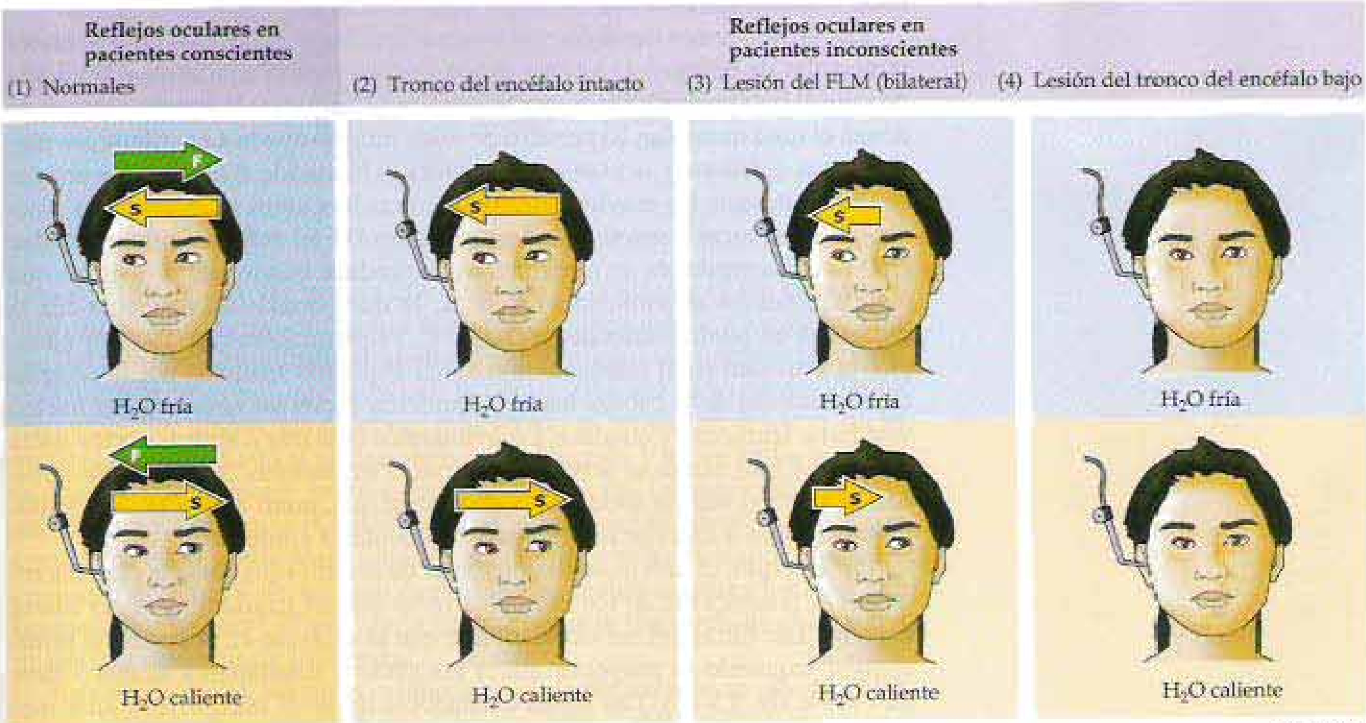

1 Irrigación con H_2O caliente
2 La endolinfa aumenta
Conducto horizontal derecho
3 Aumento de la descarga
1 Irrigación con H_2O fría
2 La endolinfa cae
Conducto horizontal izquierdo
3 Disminución de la descarga
Gravedad (los conductos horizontales del paciente reclinado están casi verticales)

C. Es posible efectuar pruebas calóricas de la función vestibular porque la irrigación de un oído con agua ligeramente más caliente que la temperatura corporal genera corrientes de convección en el conducto que imitan el movimiento de la endolinfa inducido por el giro cefálico hacia el lado irrigado. La irrigación con agua fría induce el efecto opuesto. Estas corrientes producen cambios en la frecuencia de descarga del nervio vestibular asociado, con un aumento de la frecuencia del lado calentado y una disminución de la frecuencia del lado enfriado. Como se produce en la rotación cefálica y el nistagmo espontáneo, las diferencias netas en las frecuencias de disparo generan movimientos oculares.

mientos oculares espontáneos, dado que las corrientes de convección en el conducto imitan los movimientos cefálicos rotatorios que se alejan del oído irrigado (fig. C). En los individuos normales estos movimientos oculares implican un movimiento lento hacia el oído irrigado y uno rápido que se aleja de él. Este último se detecta más fácilmente por el observador y se puede tener en mente la importancia de su dirección si se utiliza la palabra mnemotécnica cows (vacas) (Cold Opposite, Warm Same, frío opuesto, caliente

D. Se pueden utilizar las pruebas calóricas en conjunto para evaluar la función del tronco del encéfalo en un paciente inconsciente. En las figuras se muestran los movimientos oculares lentos, resultado de la irrigación con agua fría o caliente en un oído para: 1) un sujeto normal y en tres condiciones diferentes en un paciente inconsciente, 2) con el tronco del encéfalo intacto, 3) con una lesión del fascículo longitudinal medial (FLM; obsérvese que en este caso la irrigación produce movimientos del ojo sólo del lado menos activo) y 4) con una lesión baja del tronco del encéfalo (véase fig. 13-10).

(D)


Reflejos oculares en pacientes conscientes
(1) Normales
Reflejos oculares en pacientes inconscientes
(2) Tronco del encéfalo intacto
(3) Lesión del FLM (bilateral)
(4) Lesión del tronco del encéfalo bajo
F
S
H_2O fría
H_2O fría
H_2O fría
H_2O fría
F
S
H_2O caliente
H_2O caliente
H_2O caliente
H_2O caliente

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Irrigación con agua fría sobre el sistema vestibular

igual). Esta misma prueba también puede utilizarse en pacientes inconscientes. En los individuos en coma debido a la disfunción de ambos hemisferios cerebrales pero cuyo tronco del encéfalo está intacto, los movimientos sacádicos ya no se realizan y la respuesta al agua fría sólo implica el componente del movimiento lento de los ojos hacia el lado del oído irrigado (fig. D). En presencia de lesiones del tronco del encéfalo que afectan los núcleos vestibulares, las conexiones desde éstos hasta los núcleos oculomotores (los nervios craneales tercero, cuarto o sexto), o los nervios periféricos que abandonan estos núcleos, hay abolición de las respuestas vestibulares (o están alteradas, de acuerdo con la gravedad de la lesión).

nervio coclear, los nervios vestibulares se originan en una población de neuronas bipolares, cuyos cuerpos celulares en este caso están en el **ganglio del nervio vestibular** (también denominado **ganglio de Scarpa**; véase fig. 13-1). Las prolongaciones distales de estas células inervan los conductos semicirculares y los órganos con otolitos, mientras que las centrales se proyectan a través de la porción vestibular del octavo nervio craneal hasta los **núcleos vestibulares** (y también directamente hasta el cerebelo; fig. 13-10). Los núcleos vestibulares son centros importantes de integración y reciben aferencias desde los núcleos vestibulares del lado opuesto así como del cerebelo y los sistemas sensitivos visual y somático. Como las fibras vestibulares y auditivas se encuentran juntas en el octavo nervio, el daño de esta estructura a menudo conduce a trastornos auditivos y vestibulares.

Las proyecciones centrales del sistema vestibular participan en tres clases principales de reflejos: 1) los que ayudan a mantener el equilibrio y la mirada durante el movimiento, 2) los que mantienen la postura y 3) aquellos que mantienen el tono muscular. El primero de estos reflejos ayuda a coordinar los movimientos cefálicos y oculares para mantener la mirada fija sobre los objetos de interés durante los movimientos (entre otras funciones se incluyen las reacciones protectoras o reactivas; véase recuadro D). El **reflejo oculovestibular** (**ROV**) en particular es un mecanismo que produce movimientos oculares que contrarrestan los movimientos cefálicos, lo que permite así mantener fija la mirada en un punto particular (recuadro C; véase también cap. 19). Por ejemplo, la actividad en el conducto horizontal izquierdo inducida por la aceleración rotacional de la cabeza hacia la izquierda excita las neuronas del núcleo vestibular izquierdo y conduce a movimientos oculares compensatorios hacia la derecha. Este efecto se debe a proyecciones excitadoras desde el núcleo vestibular hasta el núcleo abducens contralateral que, junto con el núcleo oculomotor, ayudan a ejecutar los movimientos oculares conjugados.

Por ejemplo, el movimiento horizontal de los dos ojos hacia la derecha requiere la contracción de los músculos recto medial izquierdo y recto lateral derecho. Las fibras del nervio vestibular que se originan en el conducto semicircular izquierdo se proyectan hacia los núcleos vestibulares medial y lateral (véase fig. 13-10). Las fibras excitadoras desde el núcleo vestibular medial cruzan hacia el núcleo abducens contralateral, que tiene dos eferencias.

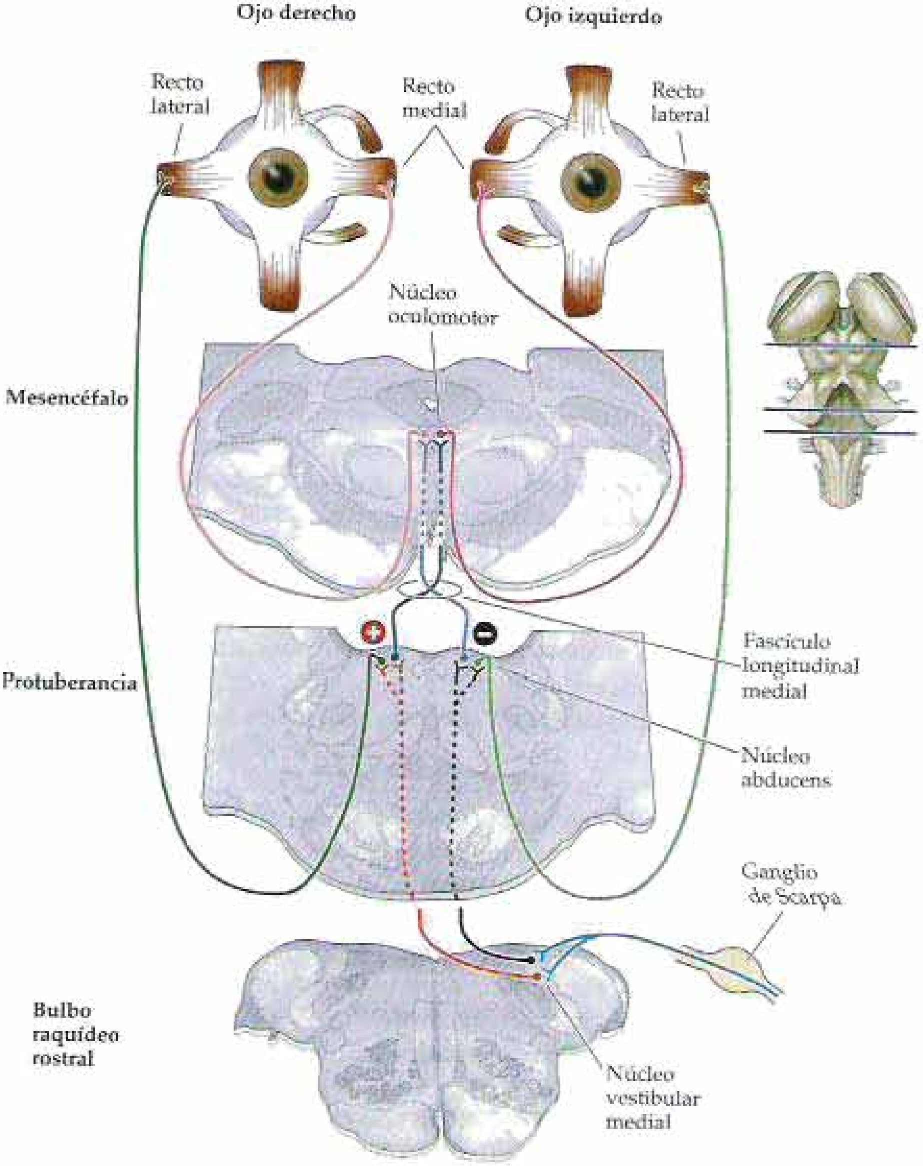

Ojo derecho
Ojo izquierdo
Recto lateral
Recto medial
Recto lateral
Núcleo oculomotor
Mesencéfalo
+
−
Protuberancia
Fascículo longitudinal medial
Núcleo abducens
Ganglio de Scarpa
Bulbo raquídeo rostral
Núcleo vestibular medial

Fig. 13-10. Conexiones subyacentes al reflejo oculovestibular. Proyecciones del núcleo vestibular hacia los núcleos de los pares craneales III (oculomotor) y VI (abducens). Las conexiones al núcleo oculomotor y el núcleo abducens contralateral son excitadoras (rojo), mientras que las conexiones al núcleo abducens homolateral son inhibidoras (negro). Hay conexiones desde el núcleo oculomotor hacia el recto medial del ojo izquierdo, y del núcleo abducens hacia el recto lateral del ojo derecho. Este circuito lleva los ojos hacia la derecha, o sea, en la dirección que se aleja del conducto horizontal izquierdo, cuando la cabeza se rota hacia la izquierda. El giro hacia la derecha, que produce un incremento en la actividad en el conducto horizontal derecho, tendría el efecto opuesto sobre los movimientos oculares. Se omiten las proyecciones desde el núcleo vestibular derecho a efectos e una visualización más clara.

Una de éstas es una vía motora que hace que se contraiga el ojo derecho; la otra es una proyección excitadora que cruza la línea media y asciende a través del **fascículo longitudinal medial** hasta el núcleo oculomotor izquierdo, donde activa neuronas que provocan la contracción del recto medial del ojo izquierdo. Por último, las neuronas inhibidoras se proyectan desde el núcleo vestibular medial hasta el núcleo abducens izquierdo, y hacen en forma directa que el impulso motor sobre el recto lateral del ojo izquierdo disminuya y que de manera indirecta también se relaje el recto medial derecho. La consecuencia de estas varias conexiones es que las aferencias excitadoras desde el conducto horizontal de un lado causan movimientos oculares hacia el lado opuesto. Por lo tanto, el giro de la cabeza hacia la izquierda produce movimientos oculares hacia la derecha.

En forma similar, los giros cefálicos en otros planos activan otros conductos semicirculares y generan otros movimientos oculares compensatorios apropiados. Por lo tanto, el ROV también desempeña un papel importante en la estabilización de la mirada vertical en respuesta a las oscilaciones verticales lineales de la cabeza que acompañan la locomoción y las aceleraciones angulares verticales de la cabeza, como pueden producirse al hamacarse. El conjunto rostrocaudal de núcleos de nervios craneales involucrados en el ROV (osea, los núcleos vestibulares, los abducens y los oculomotores), así como la persistencia de este reflejo en el estado inconsciente, hacen que este reflejo sea especialmente útil para detectar daño del tronco del encéfalo en el paciente comatoso (véase recuadro C).

La pérdida del ROV puede tener consecuencias graves. En un paciente con daño vestibular es difícil o imposible fijar los blancos visuales mientras la cabeza está en movimiento, trastorno conocido como **oscilopsia** ("visión que rebota"). Si el daño es unilateral, por lo general el paciente recupera la capacidad para fijar los objetos durante los movimientos de la cabeza. Sin embargo, un sujeto con pérdida bilateral de la función vestibular tiene la sensación persistente y perturbadora de que el mundo se mueve cuando en realidad lo hace la cabeza. El problema subyacente en estos casos es que la información acerca de los movimientos de la cabeza y el cuerpo, generados normalmente por los órganos vestibulares no está disponible para los centros oculomotores, de modo que no se pueden efectuar movimientos oculares compensatorios.

Las proyecciones descendentes desde los núcleos vestibulares son esenciales para los ajustes posturales de la cabeza, mediados por el reflejo vestibulocervical (RVC) y el cuerpo, mediados por el reflejo vestibuloespinal (RVE). Como se observa en el ROV, estos reflejos posturales son muy rápidos, en parte debido a la cantidad pequeña de sinapsis interpuestas entre el órgano vestibular y las neuronas motoras relevantes (recuadro D). Al igual que el ROV, el RVC y el RVE están afectados en pacientes con daño vestibular bilateral. Estos pacientes muestran una disminución de la estabilidad cefálica y postural, que conduce a desviaciones de la marcha; también tienen dificultad en el equilibrio. Esta última se torna más pronunciada con luz escasa o al caminar en superficies irregulares, lo que indica que el equilibrio normalmente es el producto de las aferencias vestibulares, visuales y propioceptivas.

El sustrato anatómico del ROV comprende el núcleo vestibular medial, cuyos axones descienden en el fascículo longitudinal medial hasta alcanzar los niveles cervicales superiores de la médula espinal (fig. 13-11). Esta vía regula la posición cefálica por la actividad refleja de los músculos cervicales en respuesta a la estimulación de los conductos semicirculares por las aceleraciones rotacionales de la cabeza. Por ejemplo, durante un lanzamiento del cuerpo hacia abajo (p. ej., un tropezón), los conductos superiores se activan y los músculos cefálicos traccionan en forma refleja la cabeza hacia arriba. La flexión dorsal de la cabeza inicia otros reflejos, como la extensión de los miembros anteriores y la flexión de los posteriores para estabilizar el cuerpo y protegerlo contra la caída (véase cap. 16).

El RVE está mediado por una combinación de vías, entre las que se incluyen los tractos vestibuloespinal lateral y medial, y el tracto reticuloespinal. Las aferencias provenientes de los órganos con otolitos se proyectan principalmente al núcleo vestibular lateral, que por su parte envía axones al tracto vestibuloespinal lateral hasta la médula espinal (véase fig. 13-11). Estos axones terminan en forma monosináptica sobre las neuronas motoras extensoras y en forma disináptica inhiben las neuronas motoras flexoras; el resultado neto es una influencia excitadora poderosa sobre los músculos extensores (an-

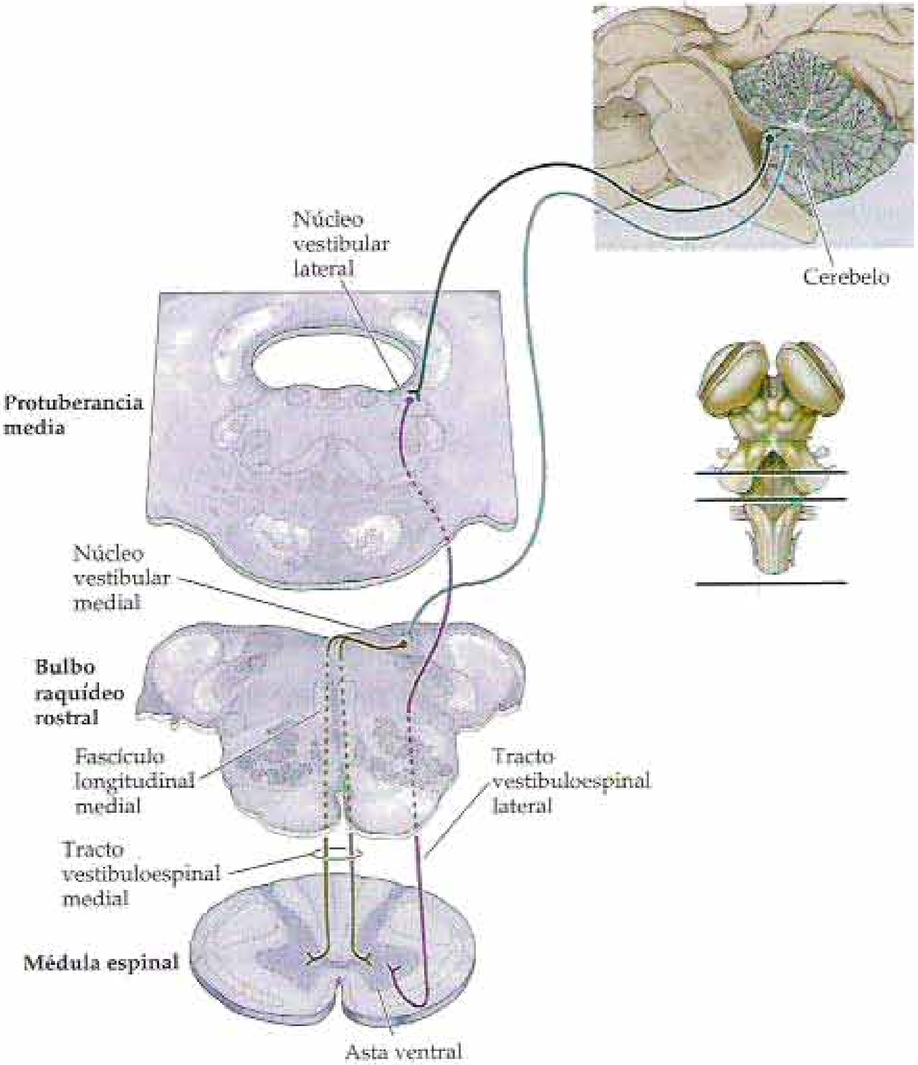

Núcleo vestibular lateral
Cerebelo
Protuberancia media
Núcleo vestibular medial
Bulbo raquídeo rostral
Fascículo longitudinal medial
Tracto vestibuloespinal lateral
Tracto vestibuloespinal medial
Médula espinal
Asta ventral

Fig. 13-11. Las proyecciones descendentes desde los núcleos vestibulares medial y lateral hasta la médula espinal subyacen al RVC y el RVE. Los núcleos vestibulares mediales se proyectan bilateralmente en el fascículo longitudinal medial para alcanzar la porción medial de las astas ventrales y median los reflejos cefálicos en respuesta a la activación de los conductos semicirculares. El núcleo vestibular lateral envía axones a través del tracto vestibular lateral que hacen contacto con las células del asta anterior que inervan los músculos axiales y proximales de las extremidades. Las neuronas en el núcleo vestibular lateral reciben aferencias del cerebelo, lo que permite que éste influya en la postura y el equilibrio.

tigravitatorios). Cuando se activan las células ciliadas de los órganos con otolitos, las señales alcanzan la porción medial del asta ventral. Mediante la activación del pool homolateral de neuronas motoras que inervan los músculos extensores en el tronco y las extremidades, esta vía media el equilibrio y el mantenimiento de la postura erecta.

La rigidez de descerebración, caracterizada por extensión rígida de las extremidades, se desarrolla cuando se corta el tronco del encéfalo por encima del nivel del núcleo vestibular. La rigidez de descerebración en animales de

Recuadro D

Las células de Mauthner en los peces

Una función primaria del sistema vestibular es brindar información acerca de la dirección y la velocidad de los movimientos en curso, lo que finalmente permite que los reflejos coordinados rápidos compensen tanto las fuerzas autoinducidas como las generadas en forma externa. Uno de los reflejos vestibulares más impresionantes y rápidos es el comportamiento de escape de capirotazo de la cola de los peces (y los anfibios larvarios), una respuesta estereotipada que permite que una presa posible eluda a sus predadores (fig. A; golpee sobre el costado de una pecera si desea observar el reflejo). En respuesta a un riesgo percibido, los peces dan un coletazo y se impulsan lateralmente lejos de la amenaza que se aproxima.

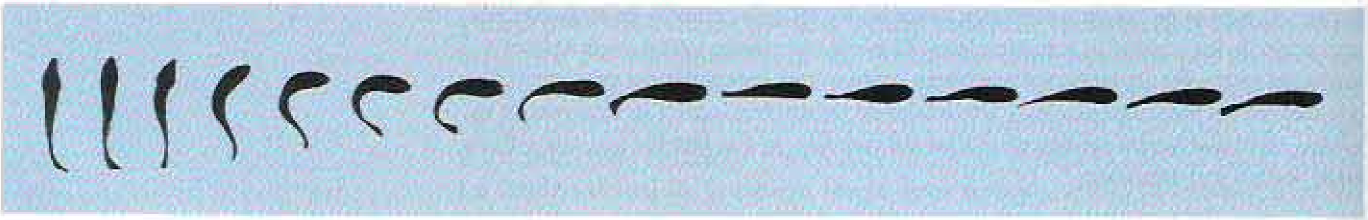
El circuito que subyace al reflejo de escape del capirotazo de la cola implica un par de neuronas medulares gigantes llamadas células de Mauthner, sus aferencias vestibulares y las neuronas motoras de la médula espinal hacia las que se proyectan las células de Mauthner. (En la mayoría de los peces hay un par de células de Mauthner en una localización estereotipada. Por lo tanto, éstas pueden ser visualizadas y estudiadas consistentemente de un animal a otro.) Los movimientos en el agua, como los que podrían ser causados por un predador que se aproxima, excitan células ciliadas saculares en el laberinto vestibular. Estos potenciales del receptor son transmitidos a través de las prolongaciones centrales de las células ganglionares vestibulares en el nervio craneal VIII hasta las dos células de Mauthner en el tronco del encéfalo. Como se observa en la vía vestibuloespinal en los seres humanos, las células de Mauthner se proyectan directamente a las neuronas motoras espinales. La pequeña cantidad de sinapsis que intervienen entre las células receptoras y las neuronas motoras es una de las formas en que este circuito se optimizó para la velocidad a lo largo de la selección natural, disposición que se aprecia también en los seres humanos. Otra de las formas es el gran tamaño de los axones de Mauthner; en un pez dorado éstos tienen un diámetro aproximado de 50 μm.

La optimización para la velocidad y la dirección en el reflejo de escape también se refleja en las sinapsis que hacen las aferentes de los nervios vestibulares con cada una de las células de Mauthner (fig. B). Estas conexiones son sinapsis eléctricas que permiten la transmisión rápida y fiel de la señal vestibular.

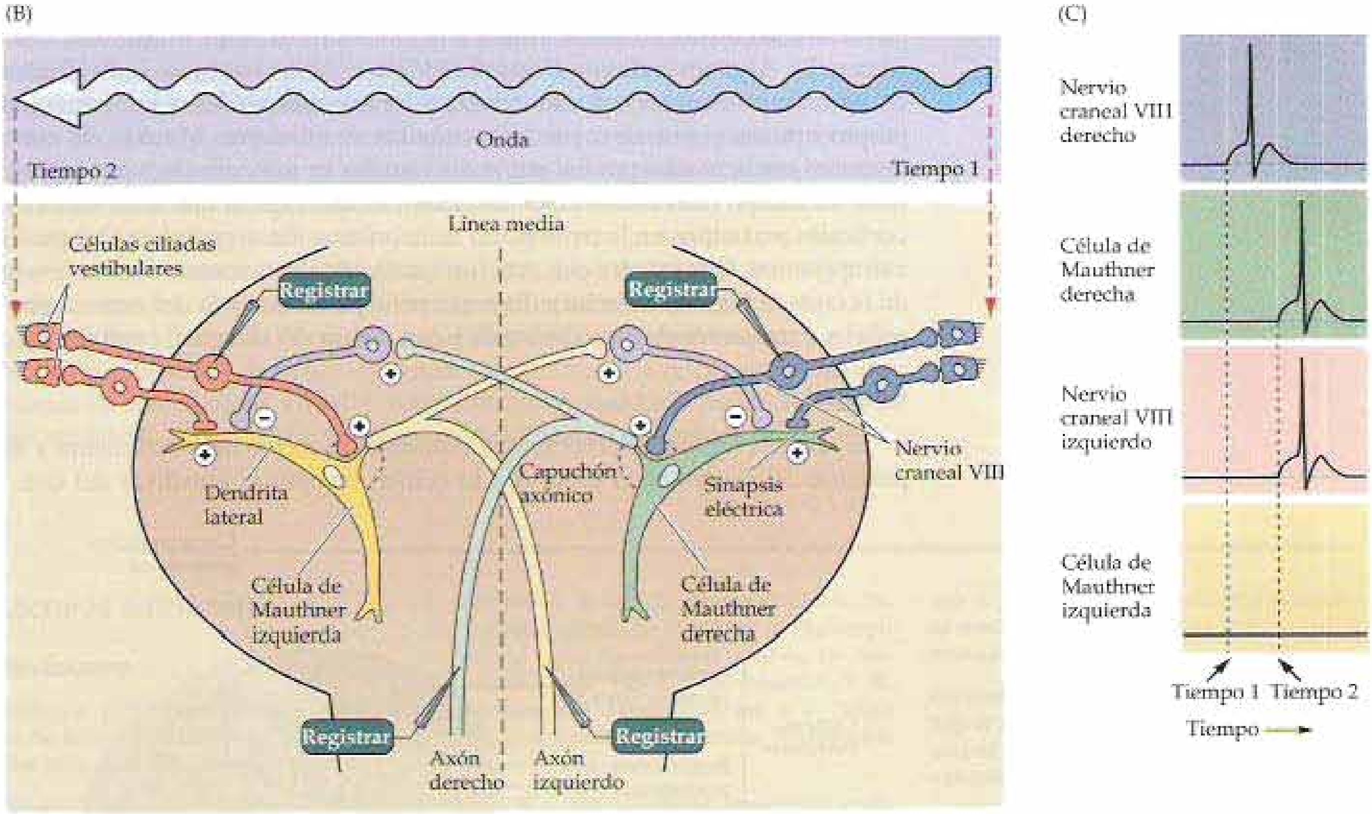
La dirección apropiada para el escape es favorecida por dos características: 1) cada célula de Mauthner se proyecta sólo hacia las neuronas motoras contralaterales y 2) una red local de interneuronas de proyección bilateral inhibe la actividad en la célula de Mauthner que se aleja del lado en que se origina la ac-

A. Vista a vuelo de pájaro de las orientaciones corporales secuenciales de un pez que participa en un comportamiento de escape con capirotazo de cola, que con el tiempo progresa de izquierda a derecha. Este comportamiento está mediado en gran parte por aferencias vestibulares hacia las células de Mauthner.

(A)



experimentación se alivia cuando se lesionan los núcleos vestibulares, lo que destaca la importancia del sistema vestibular para el mantenimiento del tono muscular. La activación tónica de los músculos extensores en la rigidez de descerebración sugiere que la vía vestibuloespinal por lo general es suprimida por las proyecciones descendentes desde niveles superiores del encéfalo, sobre todo la corteza cerebral (véase también cap. 16).


(B)
Onda
Tiempo 2
Tiempo 1
Línea media
Células ciliadas vestibulares
Registrar
Registrar
Nervio craneal VIII
Dendrita lateral
Capuchón axónico
Sinapsis eléctrica
Célula de Mauthner izquierda
Célula de Mauthner derecha
Registrar
Registrar
Axón derecho
Axón izquierdo
(C)
Nervio craneal VIII derecho
Célula de Mauthner derecha
Nervio craneal VIII izquierdo
Célula de Mauthner izquierda
Tiempo 1
Tiempo 2
Tiempo

B. Diagrama de los acontecimientos sinápticos en las células de Mauthner de un pez en respuesta a una alteración en el agua que proviene de la derecha. **C.** Respuestas complementarias de las células de Mauthner derecha e izquierda que median la respuesta de escape. Los tiempos 1 y 2 corresponden a los indicados en la figura B. (Tomado de Furshpan y Furukawa, 1962.)

tividad vestibular. De esta forma, la célula de Mauthner de un lado genera fielmente potenciales de acción que dirigen las contracciones de la musculatura de la cola contralateral, lo que hace que el pez se mueva fuera del camino del predador que llega. Por el contrario, la célula de Mauthner del lado opuesto es silenciada por la red inhibidora local durante la respuesta (fig. C).

Las células de Mauthner en los peces son análogas a las vías reticuloespinal y vestibuloespinal que controlan el equilibrio, la postura y los movimientos de orientación en los mamíferos. Las respuestas conductuales equivalentes en los seres humanos se hacen evidentes en el juego amistoso de "la mancha" y también en tareas más serias.

Bibliografía

Eaton, R. C., R. A. Bombardieri y D. L. Meyer (1977) The Mauthner-initiated startle response in teleost fish. J. Exp. Biol. 66: 65-81.

Furshpan, E. J. y T. Furukawa (1962) Intracellular and extracellular responses of the several regions of the Mauthner cells of the goldfish. J. Neurophysiol. 25:732-771.

Jontes, J. D., J. Buchanan y S. J. Smith (2000) Growth cone and dendrite dynamics in zebrafish embryos: Early events in synaptogenesis imaged in vivo. Nature Neurosci. 3: 231-237.

O'Malley, D. M., Y. H. Kao y J. R. Fetcho (1996) Imaging the functional organization of zebrafish hindbrain segments during escape behaviors. Neuron 17: 1145-1155.

Vías vestibulares hasta el tálamo y la corteza

Además de estas distintas proyecciones descendentes, los núcleos vestibulares superior y lateral envían axones al complejo nuclear ventral posterior del tálamo, que a su vez se proyecta hacia dos áreas corticales relevantes para las sensaciones vestibulares (fig. 13-12). Una de estas estructuras diana corticales se encuentra en la zona inmediatamente posterior a la corteza somatosensitiva, cerca de la representación de la cara; la otra está en la transición entre la corteza somatosensitiva y la motora (área 3a de Brodmann; véase cap. 8). Algunos estudios electrofisiológicos de las neuronas individuales en estas áreas muestran que las células relevantes responden a los estímulos propioceptivos y visuales, y a los estímulos vestibulares. Muchas de estas neuronas son activadas por los estímulos visuales en movimiento y por la rotación del cuerpo (aun con los ojos cerrados), lo que sugiere que estas regiones corticales participan en la percepción de la orientación corporal en el espacio extrapersonal. Consistente con esta interpretación, los pacientes con lesiones de la corteza parietal derecha sufren una percepción alterada del espacio personal y extrapersonal, como se explica con mayor detalle en el capítulo 25.

Resumen

El sistema vestibular proporciona información acerca del movimiento y la posición del cuerpo en el espacio. Las células receptoras sensitivas del siste-

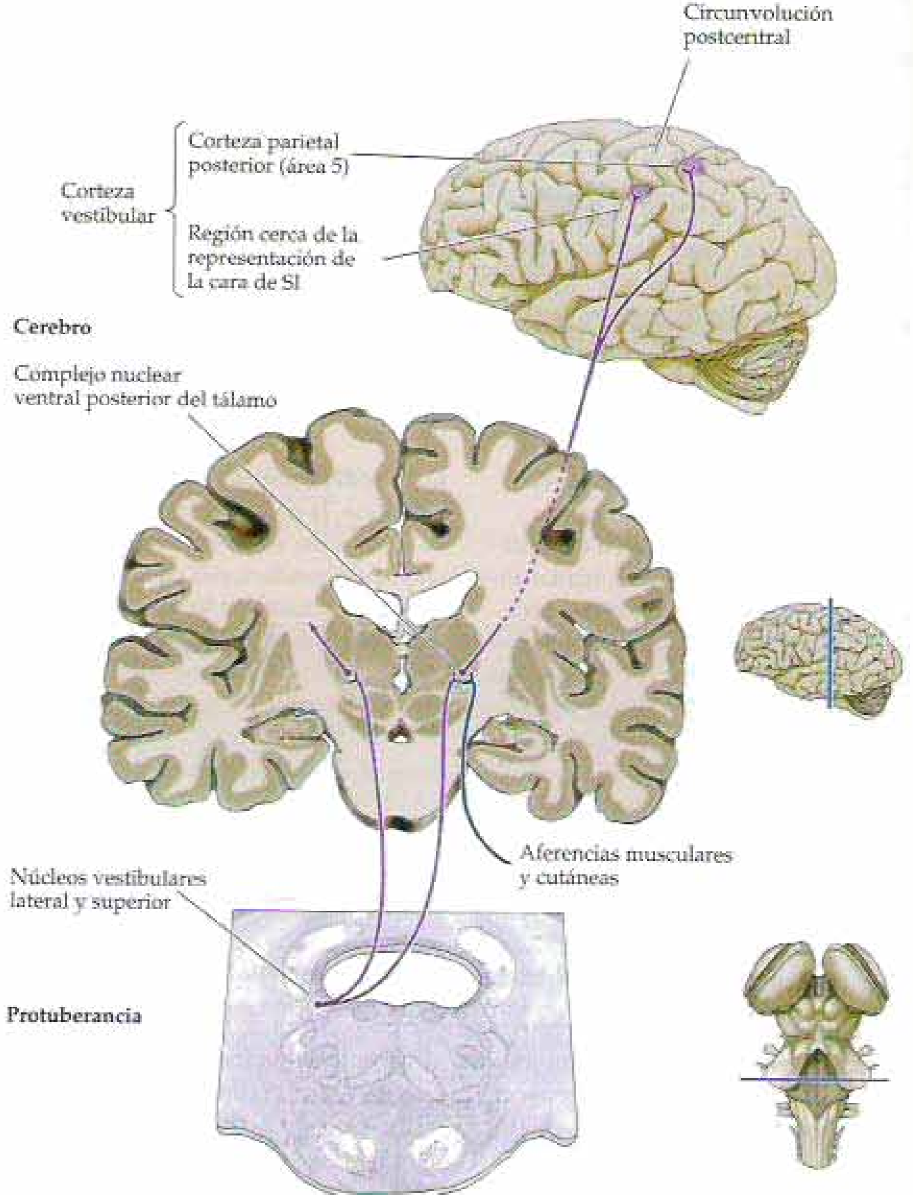

Circunvolución postcentral
Corteza parietal posterior (área 5)
Corteza vestibular
Región cerca de la representación de la cara de SI
Cerebro
Complejo nuclear ventral posterior del tálamo
Aferencias musculares y cutáneas
Núcleos vestibulares lateral y superior
Protuberancia

Fig. 13-12. Vías talamocorticales que transmiten información vestibular. Los núcleos vestibulares lateral y superior se proyectan al tálamo. Desde este último, las neuronas vestibulares se proyectan a la vecindad del surco central cerca de la representación de la cara. Las aferencias sensitivas desde los músculos y la piel también convergen sobre las neuronas talámicas que reciben aferencias vestibulares (véase cap. 9).

ma vestibular se localizan en los órganos con otolitos y los conductos semicirculares del oído interno. Los primeros brindan la información necesaria para realizar los ajustes posturales de la musculatura somática, sobre todo la musculatura axial, cuando la cabeza se inclina en distintas direcciones o sufre aceleraciones lineales. Esta información representa las fuerzas lineales que actúan sobre la cabeza y surgen mediante efectos estáticos de la gravedad o movimientos de traslación. Por el contrario, los conductos semicirculares brindan información acerca de las aceleraciones durante la rotación de la cabeza. Esta última información genera movimientos reflejos que ajustan los ojos, la cabeza y el cuerpo durante las actividades motoras. Uno de los reflejos mejor estudiados son los movimientos oculares que compensan los movimientos de la cabeza y estabilizan así la escena visual cuando la cabeza se mueve. Las aferencias provenientes de todos los órganos vestibulares se integran con las aferencias de los sistemas visual y somatosensitivo somático para favorecer la percepción de la posición y la orientación del cuerpo en el espacio.

Lecturas adicionales

Revisiones

Benson, A. (1982) The vestibular sensory system. En *The Senses*, H. B. Barlow y J. D. Mollon (eds.). New York: Cambridge University Press.

Brandt, T. (1991) Man in motion: Historical and clinical aspects of vestibular function. A review. Brain 114: 2159-2174.

Furman, J. M. y R. W. Baloh (1992) Otolith-ocular testing in human subjects. Ann. New York Acad. Sci. 656: 431-451.

Goldberg, J. M. (1991) The vestibular end organs: Morphological and physiological diversity of afferents. Curr. Opin. Neurobiol. 1: 229-235.

Goldberg, J. M. y C. Fernandez (1984) The vestibular system. En *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*. Volume III: *Sensory Processes*. Part II, J. M. Brookhart, V. B. Mountcastle, I. Darian-Smith and S. R. Geiger (eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hess, B. J. (2001) Vestibular signals in self-orientation and eye movement control. News Physiolog. Sci. 16: 234-238.

Raphan, T. y B. Cohen. (2002) The vestibulo-ocular reflex in three dimensions. Exp. Brain Res. 145:1-27.

Artículos originales importantes

Goldberg, J. M. y C. Fernández (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. Parts 1, 2, 3. J. Neurophysiol. 34: 635-684.

Goldberg, J. M. y C. Fernández (1976) Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of squirrel monkey. Parts 1, 2, 3. J. Neurophysiol. 39: 970-1008.

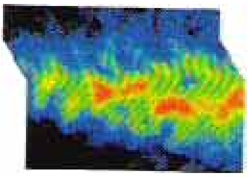
Lindeman, H. H. (1973) Anatomy of the otolith organs. Adv. Oto.-Rhino.-Laryng. 20: 405-433.

Libros

Baloh, R. W. y V. Honrubia (2001) Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. 3^{d} ed. New York: Oxford University Press.

Baloh, R. W. (1998) *Dizziness, Hearing Loss, and Tinnitus*. Philadelphia: F. A. Davis Company.

Capítulo 14



Sentidos químicos

Aspectos generales

La detección de las sustancias químicas en el medio ambiente depende de res sistemas sensitivos: el olfato, el gusto y el sistema quimiosensitivo trigeminal o general. El sistema olfatorio percibe las moléculas transmitidas por l aire denominadas sustancias odoríferas. En los seres humanos los olores rindan información acerca de los alimentos, de sí mismos, de otras personas, de distintos animales, plantas y muchos otros aspectos del medio ambiente. La información olfatoria puede influir en la conducta alimentaria, las nteracciones sociales y, en muchos animales, la reproducción. El sistema del usto (o gustativo) detecta principalmente las moléculas hidrosolubles ingeridas denominadas sustancias gustativas. Éstas brindan información acerca de a calidad, la cantidad y la seguridad de los alimentos ingeridos. Por último, l sistema quimiosensitivo trigeminal proporciona información respecto de as moléculas irritantes o nocivas que entran en contacto con la piel o las nembranas mucosas de los ojos, la nariz y la boca. Estos tres sistemas quimiosensitivos se basan en receptores en la cavidad nasal, la boca o el rostro ue interactúan con las moléculas relevantes y generan potenciales de receptor y de acción, para transmitir información acerca de los estímulos a las regiones apropiadas del sistema nervioso central.

rganización del sistema olfatorio

Desde una perspectiva evolutiva, los sentidos químicos, en particular la facción, se consideran los sistemas sensitivos "más antiguos"; no obstante, e muchas formas aún son las modalidades sensoriales menos conocidas. El stema olfatorio (fig. 14-1) es el componente más estudiado de la tríada quimiosensitiva, y procesa información acerca de la identidad, la concentración la calidad de una amplia gama de estímulos químicos que asociamos con iestro sentido del olfato. Estos estímulos, denominados **sustancias odoríferas**, interactúan con las neuronas receptoras olfatorias que se encuentran en lámina epitelial –el **epitelio olfatorio**– que reviste el interior de la nariz g. 14-1A,B). Los axones que nacen en las células receptoras se proyectan rectamente hacia las neuronas en el bulbo olfatorio, que a su vez envía proyecciones hacia la **corteza piriforme** en el lóbulo temporal y otras estructuras en el encéfalo anterior (fig. 14-1C). Por lo tanto, el sistema olfatorio es ico entre los sistemas sensitivos, ya que no implica un relevo talámico desde los receptores primarios en su camino hacia la región neocortical (de seis pas) que procesa la información sensitiva. En cambio, la corteza piriforme una **arquicorteza** de seis capas –considerada filogenéticamente más antigua que la neocorteza– y por lo tanto representa un centro de procesamiento pecializado dedicado al olfato. Las proyecciones desde la corteza piriforme

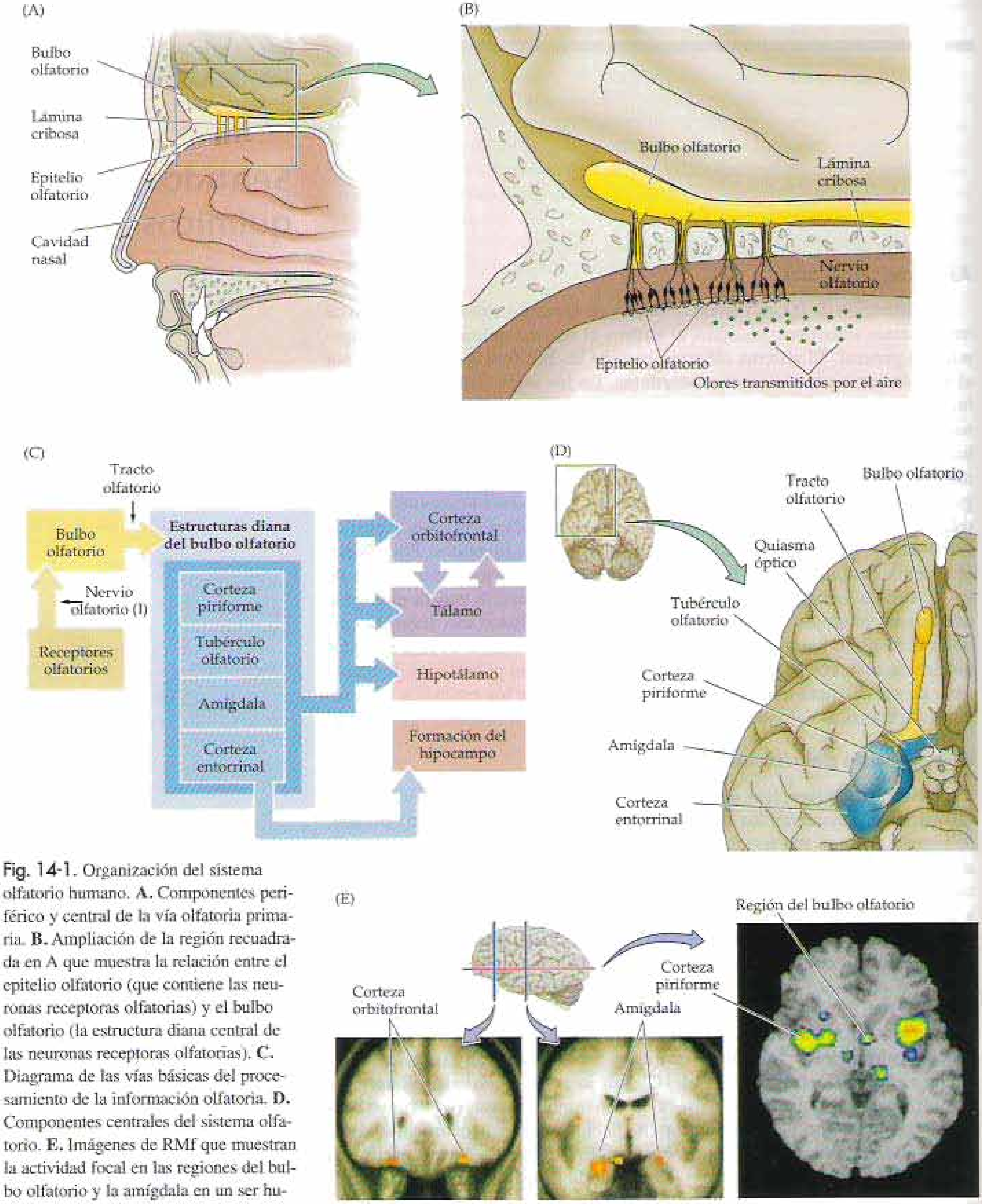

(A)
Bulbo olfatorio
Lámina cribosa
Epitelio olfatorio
Cavidad nasal
(B)
Bulbo olfatorio
Lámina cribosa
Nervio olfatorio
Epitelio olfatorio
Olores transmitidos por el aire
(C)
Tracto olfatorio
Bulbo olfatorio
Nervio olfatorio (I)
Receptores olfatorios
Estructuras diana del bulbo olfatorio
Corteza piriforme
Tubérculo olfatorio
Amígdala
Corteza entorrinal
Corteza orbitofrontal
Tálamo
Hipotálamo
Formación del hipocampo
(D)
Tracto olfatorio
Bulbo olfatorio
Quiasma óptico
Tubérculo olfatorio
Corteza piriforme
Amígdala
Corteza entorrinal
(E)
Corteza orbitofrontal
Amígdala
Región del bulbo olfatorio
Corteza piriforme

Fig. 14-1. Organización del sistema olfatorio humano. **A.** Componentes periférico y central de la vía olfatoria primaria. **B.** Ampliación de la región recuadrada en A que muestra la relación entre el epitelio olfatorio (que contiene las neuronas receptoras olfatorias) y el bulbo olfatorio (la estructura diana central de las neuronas receptoras olfatorias). **C.** Diagrama de las vías básicas del procesamiento de la información olfatoria. **D.** Componentes centrales del sistema olfatorio. **E.** Imágenes de RMf que muestran la actividad focal en las regiones del bulbo olfatorio y la amígdala en un ser humano normal que huele olores pasivamente. (Tomado de Savic y col., 2001.)

transmiten información olfatoria a través del tálamo hasta las áreas de asociación de la neocorteza (véase fig. 14-1C, D). El tracto olfatorio también se proyecta hacia algunas estructuras diana en el encéfalo anterior, que incluyen el hipotálamo y la amígdala. El procesamiento adicional que se produce en estas distintas regiones identifica la sustancia odorífera e inicia reacciones motoras, viscerales y emocionales apropiadas para los estímulos olfatorios.

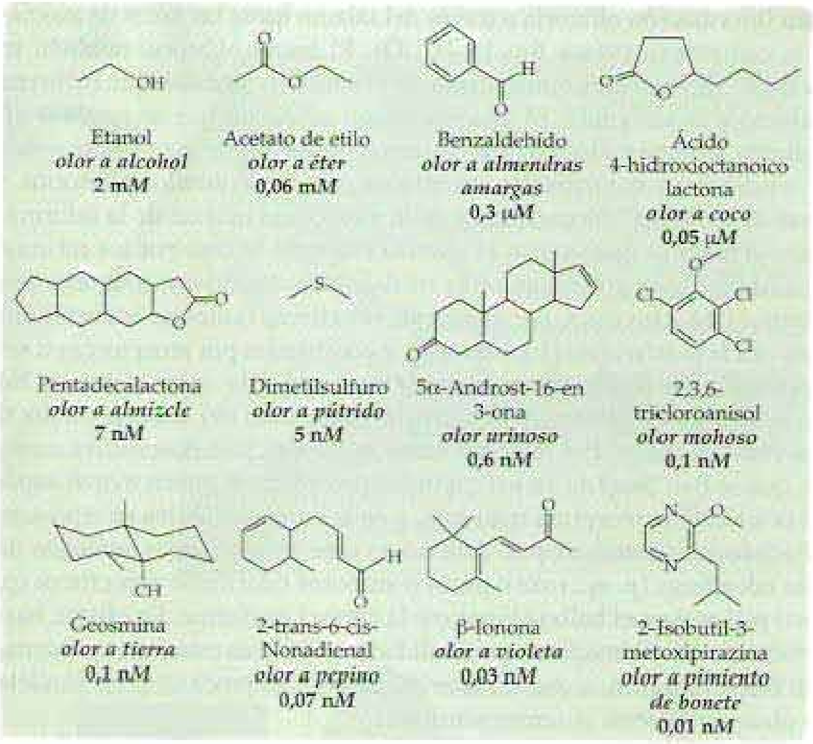
A pesar de su "edad" filogenética y de la trayectoria inusual de la información olfatoria hasta la neocorteza, el sistema olfatorio se rige por los mismos principios básicos que gobiernan otras modalidades sensitivas: interacciones con estímulos –en este caso, las sustancias odoríferas químicas transmitidas por el aire– en la periferia son transducidas y codificadas por receptores en señales eléctricas, que luego se transmiten a los centros de orden superior. No obstante, se conoce menos sobre la organización central del sistema olfatorio que otras vías sensitivas. Por ejemplo, tanto la corteza somatosensitiva como la visual, que se han descrito en los capítulos precedentes, tienen mapas espaciales de la superficie receptora relevante, y en la corteza auditiva se representan las frecuencias y otros mapas. Aún no se sabe si hay mapas análogos de sustancias odoríferas (p. ej., rosa o pino) o atributos odoríferos específicos (p. ej., dulce o picante) en el bulbo olfatorio o la corteza piriforme. En efecto, hasta hace poco era difícil imaginar qué cualidades sensitivas estarían representadas en un mapa olfatorio, o qué características podrían procesarse en paralelo como se observa en otros sistemas sensitivos.

Percepción olfatoria en los seres humanos

En los seres humanos el olfato a menudo se considera el sentido menos agudo, y obviamente la capacidad olfatoria de algunos animales es superior. Esta diferencia refleja que en muchas especies existe una mayor cantidad de neuronas en los receptores olfatorios (y moléculas receptoras de sustancias odoríferas; véase más adelante) del epitelio olfatorio y un área proporcionalmente más grande del encéfalo anterior dedicada al olfato. En un ser humano de 70 kg, la superficie del epitelio olfatorio tiene unos 10 cm^2. Por el contrario, un gato de 3 kg tiene unos 20 cm^2 de epitelio olfatorio. Asimismo, si comparamos el tamaño relativo del bulbo olfatorio y estructuras relacionadas con los hemisferios corticales en un roedor o un carnívoro veremos que la diferencia es muy grande en relación a la de los seres humanos. No obstante, los seres humanos son muy buenos para detectar e identificar moléculas transmitidas por el aire en el medio ambiente (fig. 14-2). Por ejemplo, el componente aromático principal del pimiento de bonete (2-isobutil-3-metoxipirazina) puede detectarse en una concentración de 0,01 n*M*. Sin embargo, las concentraciones umbral para la detección y la identificación de otras sustancias odoríferas varían mucho. El etanol, por ejemplo, no puede detectarse hasta que su concentración alcanza alrededor de 2 m*M*. Los pequeños cambios en la estructura molecular también pueden conducir a grandes diferencias perceptivas. La molécula de D-carvona huele como carvis, mientras que la L-carvona huele como menta.

Dado que la cantidad de sustancias odoríferas es muy grande, se realizaron varios intentos por clasificarlas en grupos. La clasificación más utilizada fue desarrollada en la década de 1950 por John Amoore, que dividió los olores en categorías basadas en su cualidad percibida, la estructura molecular y en la dificultad para percibir uno u otro grupo de sustancias que presentan algunos individuos, denominados anósmicos. Amoore propuso una clasifica-

Fig. 14-2. Estructura química y umbral perceptivo humano para 12 sustancias odoríferas comunes. Las moléculas percibidas en baja concentración son más liposolubles, mientras que las que presentan umbrales más altos son más hidrosolubles. (Tomado de Pelosi, 1994.)


OH
Etanol
olor a alcohol
2 m*M*
O
O
Acetato de etilo
olor a éter
0,06 m*M*
H
O
Benzaldehído
olor a almendras amargas
0,3 μ*M*
O
O
Ácido 4-hidroxioctanoico lactona
olor a coco
0,05 μ*M*
O
O
Pentadecalactona
olor a almizcle
7 n*M*
S
Dimetilsulfuro
olor a pútrido
5 n*M*
O
5α-Androst-16-en 3-ona
olor urinoso
0,6 n*M*
O
Cl
Cl
Cl
2,3,6-tricloroanisol
olor mohoso
0,1 n*M*
CH
Geosmina
olor a tierra
0,1 n*M*
H
O
2-trans-6-cis-Nonadienal
olor a pepino
0,07 n*M*
O
β-Ionona
olor a violeta
0,03 n*M*
N
N
O
2-Isobutil-3-metoxipirazina
olor a pimiento de bonete
0,01 n*M*

ción de las sustancias odoríferas en *picante*, *floral*, *almizclado*, *terroso*, *etéreo*, *alcanforado*, *mentolado*, *éter* y *pútrido*; estas categorías aún se utilizan para describir olores, estudiar los mecanismos celulares de la transducción olfatoria, y explicar la representación central de la información olfatoria. No obstante, esta clasificación todavía es totalmente empírica. Una complicación adicional al clasificar la percepción de los olores es que su cualidad puede cambiar con la concentración. Por ejemplo, en bajas concentraciones el indol tiene un olor floral, mientras que en concentraciones mayores huele pútrido. A pesar de estos problemas, la longevidad del esquema de Amoore deja claro que el sistema olfatorio puede identificar clases de sustancias odoríferas que tienen distintas cualidades perceptivas. En realidad, los seres humanos pueden percibir distintas moléculas odoríferas como un olor identificable particular. Así, los cocos, las violetas, los pepinos y los pimientos de bonete tienen un olor singular generado por una molécula específica. Sin embargo, la mayoría de los olores naturales son mezclas de varias moléculas odoríferas, aun cuando típicamente se experimentan como un solo olor (como las percepciones producidas por los perfumes o el bouquet de un vino).

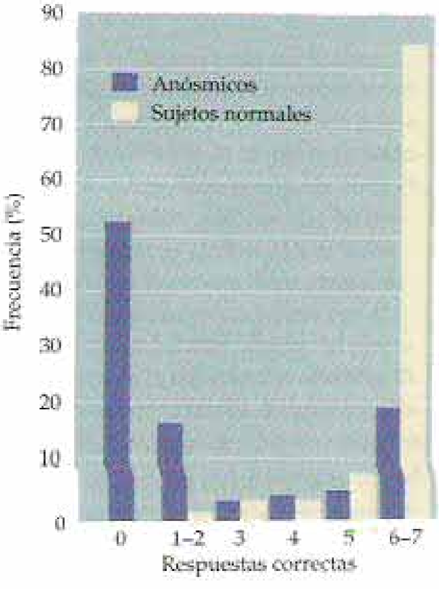


Fig. 14-3. La anosmia es la incapacidad para identificar olores comunes. Cuando a los sujetos se les presenta una batería de siete olores comunes (prueba que los neurólogos administran frecuentemente), la gran mayoría de los individuos "normales" puede identificar de manera correcta siete olores (en este caso, talco para bebés, chocolate, canela, café, bolitas de naftalina, manteca de maní y jabón). Sin embargo, algunas personas tienen dificultad para identificar incluso estos olores comunes. En este ejemplo, a los individuos previamente identificados como anósmicos se les presentó la misma batería y sólo unos pocos pudieron identificar todos los olores (menos del 15%) y más del 50% no pudo identificar ninguno. (Tomado de Cain y Gent, en Maiselman y Rivlin, 1986.)

Los psicólogos y los neurólogos desarrollaron una batería de pruebas para medir la capacidad para nombrar olores comunes. Aunque la mayoría de las personas puede identificar de manera sistemática una amplia gama de sustancias odoríferas de prueba, algunas no puede identificar de manera sistemática lores (fig. 14-3). Estos déficit quimiosensitivos, denominados anosmias, a menudo están limitados a una sola sustancia odorífera, lo que sugiere que se inactivó un elemento específico en el sistema olfatorio, ya sea un gen de un receptor olfatorio (véase luego) o genes que controlan la expresión o la función del gen del receptor de una sustancia odorífera específica. No obstante, el análisis genético de los individuos anósmicos aún debe confirmar esta posibilidad. Las anosmias a menudo afectan la percepción de sustancias odoríferas nocivas y distintas. Aproximadamente una de cada 1.000 personas es insensible al butilmercaptán, la sustancia odorífera maloliente liberada por los zorrinos. Es más grave la incapacidad para detectar cianuro de hidrógeno (1 de cada 10 individuos), que puede ser letal, o etilmercaptán, la sustancia química que se agrega al gas natural para ayudar a detectar las pérdidas.

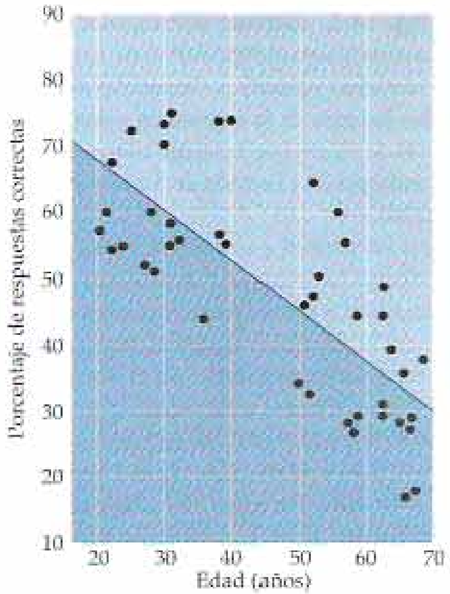


Fig. 14-4. Declinación normal de la sensibilidad olfatoria con el envejecimiento. La capacidad para identificar 80 sustancias odoríferas comunes declina mucho entre los 20 y los 70 años. (Tomado de Murphy, 1986.)

La capacidad para identificar olores normalmente disminuye con la edad. Si se desafía a individuos, por otra parte sanos, a identificar una gran batería de sustancias odoríferas comunes, las personas de 20 a 40 años típicamente pueden reconocer entre el 50% y el 75% de los olores, mientras que las de entre 50 y 70 años sólo indican en forma correcta entre un 30% y un 45% (fig. 14-4). Un sentido del olfato más radicalmente disminuido o distorsionado puede acompañar los trastornos de la conducta alimentaria, los trastornos psicóticos (sobre todo la esquizofrenia), la diabetes, el uso de ciertos medicamentos y la enfermedad de Alzheimer (todos por razones que aún no se han aclarado). Si bien la pérdida de la sensibilidad olfatoria en el ser humano no suele ser fuente de gran preocupación, puede disminuir el goce y, si es grave, afectar la capacidad para identificar y responder de modo apropiado a olores que pueden ser peligrosos como un alimento en descomposición, el humo o el gas natural.

Entre los sustratos neurales para el procesamiento de los olores en los seres humanos se incluyen todas las estructuras identificadas anatómicamente como parte de la vía olfatoria; el bulbo olfatorio, las cortezas piriforme y orbitaria, la amígdala y el hipotálamo son activados claramente por la presentación de sustancias odoríferas en las resonancias magnéticas funcionales (RMf) de individuos normales (fig. 14-1E). Aunque la RMf no puede resolver las diferencias de actividad local producidas por la mayoría de los olores individuales, se observaron algunas distinciones claras que apoyan las observaciones conductuales correspondientes. Además, la disminución de la capacidad olfatoria debida al envejecimiento, que mencionamos antes, se corresponde con una declinación en el nivel de actividad de las regiones olfatorias del encéfalo humano que envejece.

Respuestas fisiológicas y conductuales a las sustancias odoríferas

Además de las percepciones olfatorias, las sustancias odoríferas pueden producir distintas respuestas fisiológicas. Ejemplo de ello son las respuestas motoras viscerales al aroma de un alimento apetitoso (salivación y aumento de la motilidad gástrica) o un olor nocivo (náuseas y, en los casos extremos, vómitos). El olfato también puede influir en las funciones reproductiva y endocrina. Por ejemplo, las mujeres que se alojan en dormitorios con personas del mismo sexo tienen ciclos menstruales que tienden a estar sincronizados, fenómeno que parece estar mediado por la olfacción. Un grupo de volunta-

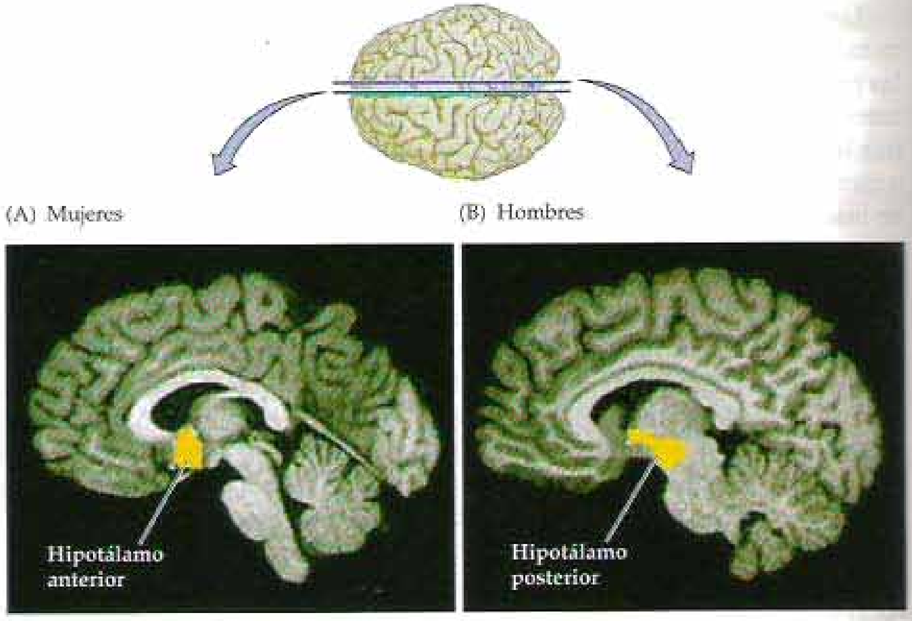


Fig. 14-5. Patrones diferenciales de activación en el hipotálamo de mujeres (derecha) y hombres (izquierda) normales después de la exposición a una mezcla de olores que contiene estrógenos o andrógenos. (Tomado de Savic y col., 2001.)

rias expuestas a toallitas de gasa que estuvieron en contacto con las axilas de mujeres en diferentes etapas de sus ciclos menstruales también experimentaron menstruaciones sincronizadas, y esta sincronización pudo interrumpirse al exponerlas a toallitas de gasa utilizadas por hombres. El olfato también influye en las interacciones madre-hijo. Los lactantes reconocen a sus madres a las pocas horas del nacimiento por el olfato, que los orienta preferentemente hacia el pecho de sus madres y muestran mayor frecuencia de succión cuando son alimentados por ellas, en comparación con los que son alimentados por otras mujeres que amamantan, o cuando se les presenta experimentalmente el olor de sus madres versus el de una mujer no relacionada (véase cap. 23). Por la misma razón, las mujeres pueden discriminar el olor de su propio hijo cuando se las desafía con una gama de estímulos aromáticos de lactantes de la misma edad.

En otros animales, incluidos muchos mamíferos, sustancias odoríferas específicas de la especie denominadas **feromonas** desempeñan una función conductual importante, al influir en el comportamiento social, reproductivo y parental (recuadro A). En las ratas y los ratones las sustancias odoríferas que se consideran feromonas son detectadas por receptores acoplados a proteína G localizados en la base de la cavidad nasal en estructuras quimiosensibles encapsuladas y distintas denominadas **órganos vomeronasales**. En muchos mamíferos, los órganos vomeronasales se proyectan hacia el bulbo olfatorio accesorio, que a su vez se proyecta hacia el hipotálamo (donde por lo general se regula la actividad reproductiva; véase cap. 29). Los órganos vomeronasales sólo se encuentran bilateralmente en el 8% de los seres humanos adultos y no hay indicaciones claras de que estas estructuras humanas tengan alguna función significativa. Los genes humanos que codifican homólogos de los receptores de feromonas expresados por las neuronas de los órganos vomeronasales en otros mamíferos son principalmente seudogenes (esto es, las secuencias mutaron en el curso de la evolución, de modo que estos genes no pueden expresarse). Por lo tanto, es poco probable que la percepción de feromonas humanas, si es que existe, sea mediada por el sistema vomeronasal, como sucede en otros mamíferos. No obstante, luego de algunas observaciones recientes se determinó que la exposición a compuestos similares a andrógenos y estrógenos en concentraciones por debajo del nivel de detección consciente puede producir respuestas conductuales y diferentes patrones de activación encefálica en la mujer y el hombre adultos (fig. 14-5). Por lo tanto, si bien la mayoría de los seres humanos no procesa feromonas en el sistema vomeronasal, otras estructuras olfatorias evidentemente pueden detectar señales que pueden afectar la conducta reproductiva y de otro tipo.

Epitelio olfatorio y neuronas receptoras olfatorias

La transducción de la información olfatoria se desarrolla en el epitelio olfatorio, la lámina de neuronas y células de sostén que reviste alrededor del 50% de las cavidades nasales. (La superficie restante está revestida por epitelio respiratorio, que carece de neuronas y sirve fundamentalmente como superficie protectora.) En el epitelio olfatorio se incluyen varios tipos celulares (fig. 14-6A). El más importante de éstos es la **neurona receptora olfatoria**, una célula bipolar que da origen a un axón amielínico de pequeño diámetro en su superficie basal que transmite centralmente la información olfatoria. En su superficie apical la neurona receptora da origen a una prolongación única que se expande en una protrusión similar a un botón desde la cual se extienden varias microvellosidades, denominadas **cilios olfatorios**, en la capa gruesa de moco. El moco que reviste la cavidad nasal y controla el medio iónico de los cilios olfatorios es producido por especializaciones secretorias (denominadas glándulas de Bowman) distribuidas en todo el epitelio. Cuando la capa de moco se torna más espesa, como durante un resfrío, la agudeza olfatoria disminuye en grado significativo. Se presentan también otras dos clases de células, las basales y las sustentaculares (de sostén), en el epitelio olfatorio. Todo este aparato –la capa de moco y el epitelio con las células neurales y de sostén– se denomina **mucosa nasal**.

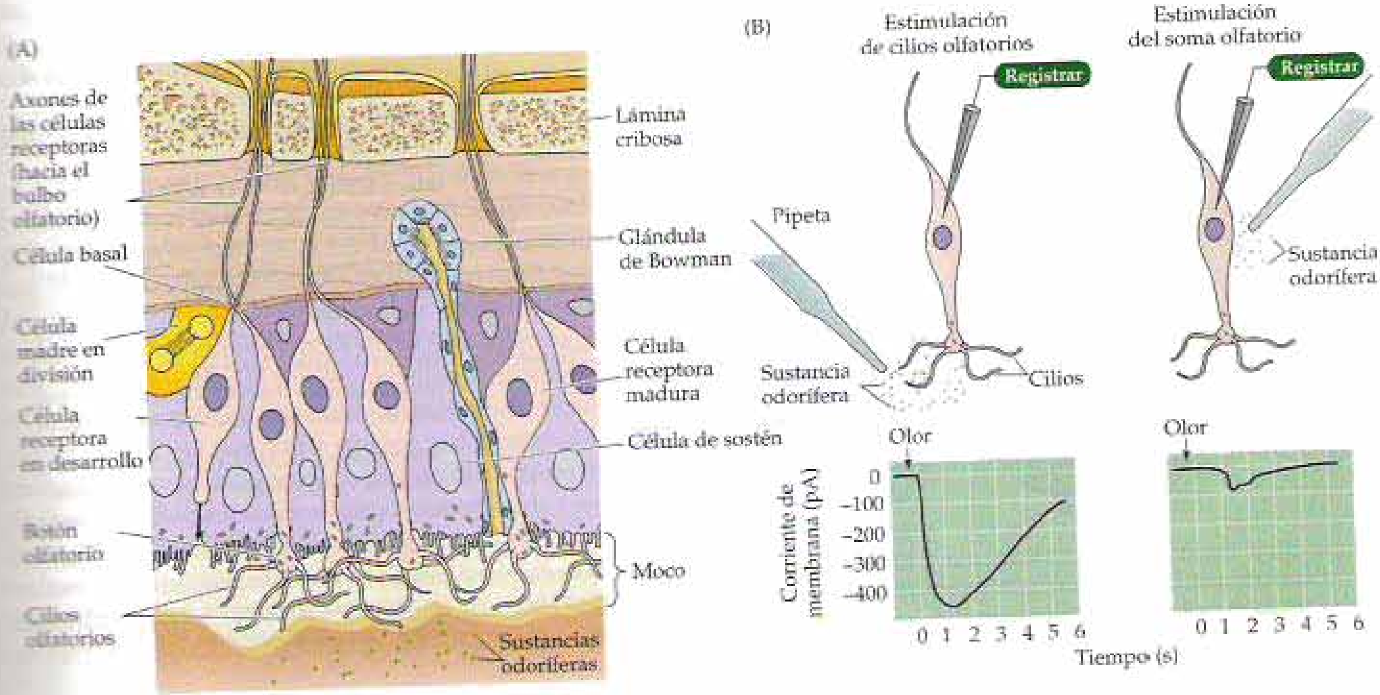

(A)
Axones de las células receptoras (hacia el bulbo olfatorio)
Célula basal
Célula madre en división
Célula receptora en desarrollo
Botón olfatorio
Cilios olfatorios
Lámina cribosa
Glándula de Bowman
Célula receptora madura
Célula de sostén
Moco
Sustancias odoríferas
(B)
Estimulación de cilios olfatorios
Estimulación del soma olfatorio
Registrar
Registrar
Pipeta
Sustancia odorífera
Cilios
Sustancia odorífera
Olor
Olor
Corriente de membrana (pA)
0
–100
–200
–300
–400
0 1 2 3 4 5 6
0 1 2 3 4 5 6
Tiempo (s)

Fig. 14-6. Estructura y función del epitelio olfatorio. **A.** Diagrama del epitelio olfatorio que muestra los tipos celulares principales: neuronas receptoras olfatorias y sus cilios, células sustentaculares (que destoxifican las sustancias químicas que pueden ser peligrosas) y células basales. Las glándulas de Bowman producen moco. Los haces nerviosos de neuronas amielínicas y vasos sanguíneos seencuentran en la porción basal de la mucosa (denominada lámina propia). Las neuronas receptoras olfatorias se generan continuamente a partir de las células basales. **B.** La generación de los potenciales de receptor en respuesta a los olores tiene lugar en los cilios de las neuronas receptoras. Así, las sustancias odoríferas evocan una corriente grande hacia el interior (despolarizante) cuando se aplican en los cilios (izquierda), pero sólo una corriente pequeña cuando se aplican en el cuerpo celular (derecha). (A, tomado de Anholt, 1987; B, tomado de Firestein y col., 1991.)

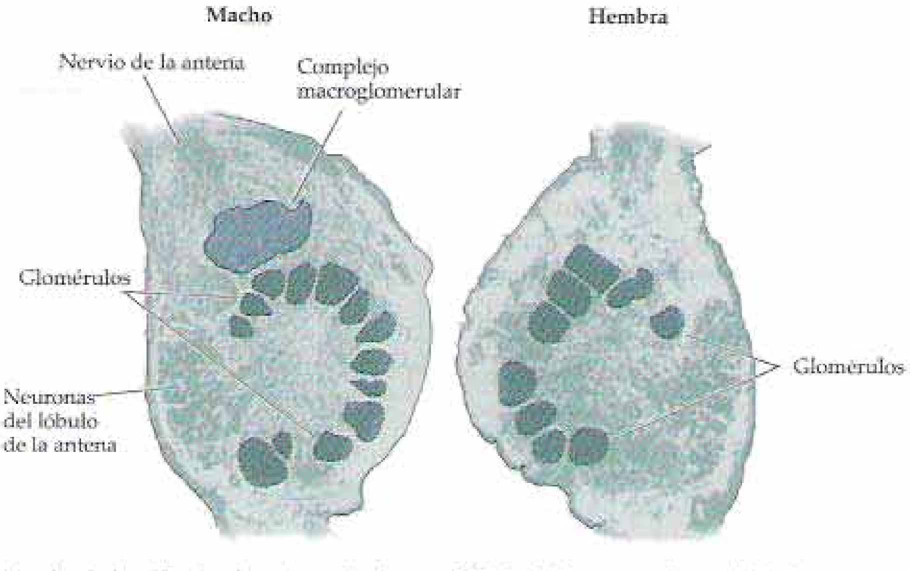
Recuadro A

Olfato, feromonas y comportamiento de la polilla halcón

La información olfatoria guía los comportamientos más importantes prácticamente en todas las especies. El valor de las señales olfatorias en la conducta reproductiva ha sido bien caracterizado en especial, en la polilla halcón, *Manduca sexta*. En *Manduca*, los machos identifican a sus posibles parejas siguiendo una columna de feromonas que exuda la hembra. Asimismo, la hembra utiliza una señal olfatoria –molécula elaborada por las plantas de tabaco– para identificar un sitio apropiado para desovar. Estas funciones olfatorias en las polillas son sexualmente dimorfas: sólo los machos responden a las feromonas de las hembras, y sólo las hembras detectan el estímulo olfatorio de la planta del tabaco necesaria para desovar.

Estas capacidades están mediadas por un sistema olfatorio que comparte algunas similitudes notables con los sistemas de los mamíferos. Las polillas macho y hembra tienen diferentes células receptoras olfatorias (y estructuras asociadas) en sus antenas que generan potenciales de receptor en respuesta a las feromonas específicas de las hembras o las sustancias odoríferas de la planta del tabaco. Estos receptores periféricos se proyectan hasta las estructuras receptoras olfatorias que recuerdan el bulbo olfatorio de los mamíferos (véase fig.). La estructura diana en la polilla –denominada lóbulo de la antena– está formada por un conjunto de circuitos repetidos que se denominan glomérulos y que son sorprendentemente similares en estructura y función a los glomérulos en el bulbo olfatorio de los mamíferos. En los machos las neuronas receptoras de las antenas sensibles a la feromona femenina se proyectan hasta un subgrupo distinto de glomérulos denominado complejo macroglomerular. Estos glomérulos tienen una actividad específica en presencia de feromona femenina y, si está ausente, impiden cualquier respuesta conductual al perfume de la hembra. Por último, el desarrollo de estos circuitos centrales sexualmente dimorfos está controlado por la periferia. Si se trasplantan las antenas de un macho a una polilla con un genotipo hembra, se desarrolla un complejo macroglomerular en el lóbulo de la antena. Se identificó una feromona específica de las hembras, al igual que varias moléculas receptoras asociadas de manera específica con la vía olfatoria de machos o hembras, respectivamente. No es sorprendente que los receptores de feromonas en el macho pertenezcan a una clase especial que comprende siete receptores de sustancias odoríferas transmembrana hallados en otros invertebrados y vertebrados.

La correspondencia entre los glomérulos identificados y las células receptoras que expresan moléculas receptoras específicas puede ser una regla general en los sistemas olfatorios. En ese caso, la neurobiología de un comportamiento olfatorio sexualmente dimorfo en la polilla proporciona un sistema modelo ideal en el que se puede estudiar el procesamiento quimiosensitivo de sustancias odoríferas específicas.



Los glomérulos olfatorios de machos y hembras en el lóbulo de la antena están especializados para comportamientos mediados por sustancias odoríferas. El complejo macroglomerular específico de los machos (MCG) es esencial para el procesamiento de la feromona femenina.

Bibliografía

Farkas, S. R. y H. H. Shorey (1972) Chemical trial following by flying insects: A mechanism for orientation to a distant odor source. Science 178: 67-68.

Matsumoto, S. G. y J. G. Hildebrand (1981) Olfactory mechanisms in the moth *Manduca sexta*: Response characteristics and morphology of central neurons in the antennal lobe. Proc. Roy. Soc. London B. 213: 249-277.

Schneiderman, A. M., S. G. Matsumoto y J. G. Hildebrand (1982) Trans-sexually grafted antennae influence development of sexually dimorphic neurons in moth brain. Nature 298: 844-846.

Schneiderman, A. M., J. G. Hildebrand, M. M. Brennan y J. H. Tumlinson (1986) Trans-sexually grafted antennae alter pheromone-directed behavior in a moth. Nature 323: 801-803.

Strausfeld, N. J. y J. G. Hildebrand (1999) Olfactory systems: Common design, uncommon origin. Curr. Opin. Neurobiol. 9: 634-639.

La localización superficial de la mucosa nasal permite que las neuronas receptoras olfatorias accedan en forma directa a las moléculas de sustancias odoríferas. Sin embargo, otra consecuencia es que estas neuronas tienen una exposición excepcional. Los contaminantes, alergenos, microorganismos y otras sustancias transmitidas por el aire que pueden ser nocivas, someten a las neuronas receptoras olfatorias a un daño más o menos continuo. Varios mecanismos ayudan a mantener la integridad del epitelio olfatorio frente a un traumatismo. Las células ciliadas del epitelio respiratorio, un epitelio no neural que se encuentra en la cara más externa de la cavidad nasal, calienta y humedece el aire inspirado. Además, las células glandulares de todo el epitelio secretan moco, que atrapa y neutraliza los agentes que pueden ser nocivos. Tanto en el epitelio respiratorio como en el olfatorio se secretan inmunoglobulinas en el moco, que proporcionan una defensa inicial contra los antígenos nocivos y las células sustentaculares contienen enzimas (citocromo P450 y otras) que catabolizan sustancias químicas orgánicas y otras moléculas dañinas que entran en la cavidad nasal. Sin embargo, la solución final para este problema es reemplazar las neuronas receptoras olfatorias en un ciclo normal de degeneración y regeneración. En los roedores toda la población de neuronas olfatorias se renueva cada 6 a 8 semanas. Esta hazaña se logra por el mantenimiento entre las células basales de una población de precursores (células madre) que se dividen para dar origen a neuronas receptoras nuevas (véase fig. 14-6A). Esta regeneración natural de las células receptoras olfatorias brinda la oportunidad de investigar de qué modo las células precursoras pueden producir con éxito neuronas nuevas y reconstituir la función en el sistema nervioso central maduro, tema de interés clínico considerable. Estudios recientes demostraron que muchas de las moléculas de señalamiento que influyen en la diferenciación neuronal, el crecimiento axónico y la formación de sinapsis durante el desarrollo en otros sitios del sistema nervioso (véanse caps. 21 y 22) realizan funciones similares para regenerar las células receptoras olfatorias en el adulto. Obviamente es necesario conocer de qué modo las neuronas receptoras olfatorias nuevas se diferencian en neuronas funcionales, extienden axones hasta el encéfalo y restablecen conexiones apropiadas para estimular la regeneración de las conexiones funcionales en otros sitios del encéfalo después de una lesión o una enfermedad (véase cap. 24).

Transducción de las señales olfatorias

La maquinaria celular y molecular para la transducción olfatoria está localizada en los cilios de las neuronas receptoras olfatorias (véase fig. 14-6B). A pesar de su aspecto externo, los cilios olfatorios no tienen las características de citoesqueleto de los cilios móviles (la denominada disposicón 9 + 2 de los microtúbulos). La transducción de las sustancias odoríferas comienza cuando se unen a receptores específicos sobre la superficie externa de los cilios. Esta unión puede producirse directamente o por medio de proteínas en el moco (denominadas proteínas fijadoras de sustancias odoríferas) que atrapan la sustancia odorífera y se cree que la unen al receptor. Varios pasos adicionales generan entonces un potencial de receptor al abrir canales iónicos. En los mamíferos, la vía principal comprende canales iónicos con puerta de nucleótidos, similares a los hallados en los fotorreceptores de los roedores (véase cap. 10). Las neuronas receptoras olfatorias contienen una proteína G específica del sistema olfatorio (G_{olf}), que activa una adenilato ciclasa específica del sistema olfatorio (fig. 14-7A). Ambas proteínas están limitadas al

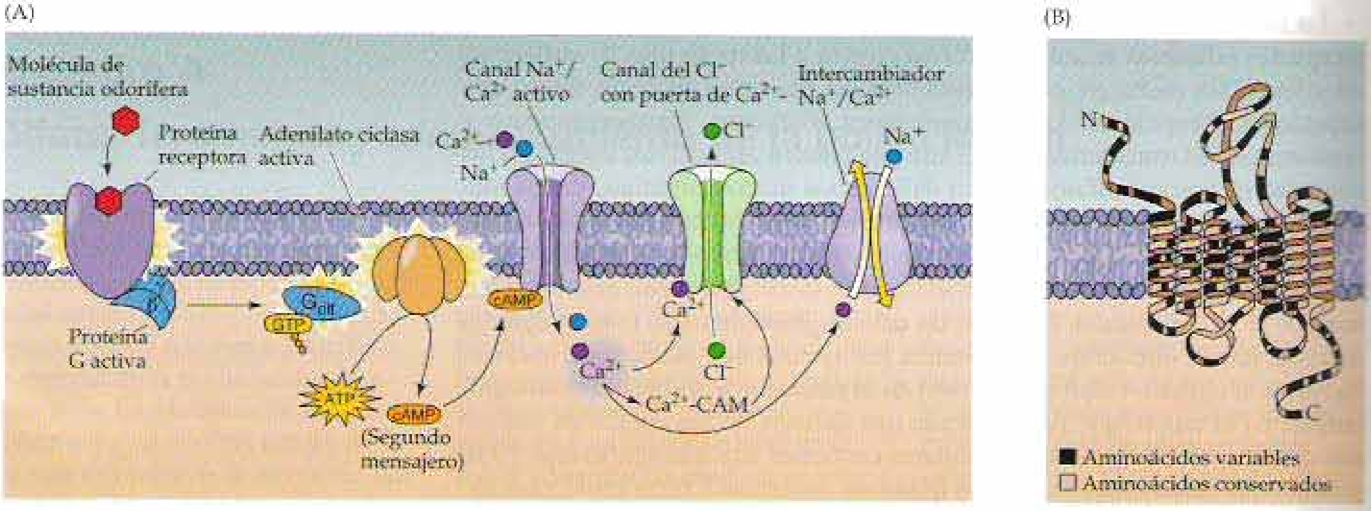

(A)
Molécula de sustancia odorífera
Proteína receptora
Adenilato ciclasa activa
Canal Na+/Ca2+ activo
Canal del Cl− con puerta de Ca2+
Intercambiador Na+/Ca2+
Ca2+
Na+
Cl−
Na+
Proteína G activa
Golf
GTP
cAMP
ATP
cAMP
(Segundo mensajero)
Ca2+
Ca2+
Cl−
Ca2+-CAM
(B)
N
C
■ Aminoácidos variables
□ Aminoácidos conservados

Fig. 14-7. Transducción olfatoria y moléculas receptoras olfatorias. **A.** Las sustancias odoríferas en el moco se unen directamente (o por medio de proteínas fijadoras de sustancias odoríferas) a una de las muchas moléculas receptoras localizadas en las membranas de los cilios. Esta asociación activa una proteína G específica de la sustancia odorífera (G_{olf}) que activa por su parte una adenilato ciclasa, lo que conduce a la generación de AMP cíclico (cAMP). Un blanco del cAMP es un canal selectivo de cationes que cuando se abre permite el influjo de Na^+ y Ca^{2+} en los cilios, lo que conduce a la despolarización. El aumento resultante en el Ca^{2+} intracelular abre los canales del Cl^- con puerta de Ca^{2+} que proporcionan la mayor parte de la despolarización del potencial del receptor olfatorio. El potencial del receptor se reduce en magnitud cuando el cAMP es degradado por fosfodiesterasas específicas para disminuir su concentración. Al mismo tiempo, el Ca^{2+} forma complejos con calmodulina (Ca^{2+}-CAM) y se une al canal, reduciendo su afinidad por el cAMP. Por último, el Ca^{2+} se extrae a través de la vía de intercambio Ca^{2+}/Na^+. **B.** Estructura genérica de los receptores odoríferos putativos. Estas proteínas tienen siete dominios transmembrana, más una región variable de la superficie celular y una cola citoplasmática que interactúa con las proteínas G. Hasta 1.000 genes codifican proteínas de estructura infrarroja similar en varias especies de mamíferos, incluidos los seres humanos. Cada gen presumiblemente codifica un receptor odorífero que detecta un conjunto particular de moléculas odoríferas. (Adaptado de Menini, 1999.)

botón y los cilios, lo cual es compatible con la idea de que la transducción de los olores se desarrolla en estas porciones de la neurona receptora olfatoria. La estimulación de las moléculas receptoras de sustancias odoríferas conduce a un aumento del AMP cíclico (cAMP) que abre canales que permiten el ingreso de Na^+ y Ca^{2+} (sobre todo Ca^{2+}), lo que despolariza la neurona. Esta despolarización, amplificada por una corriente de Cl^- activada por Ca^{2+}, es conducida pasivamente desde los cilios hasta la región del cono axónico de la neurona receptora olfatoria, donde se generan los potenciales de acción y se transmiten al bulbo olfatorio.

Las neuronas receptoras olfatorias son especialmente eficientes para extraer una señal del ruido quimiosensitivo. En teoría, las fluctuaciones en la concentración de cAMP en una neurona receptora olfatoria podrían hacer que la célula receptora se active en ausencia de sustancias odoríferas. Sin embargo, estas respuestas inespecíficas no se desarrollan porque los canales con puerta de cAMP están bloqueados en el potencial de reposo por las concentraciones elevadas de Ca^{2+} y Mg^{2+} en el moco. Para generar este bloqueo dependiente de voltaje y generar un potencial de acción, se deben abrir varios canales a la vez. Este requerimiento asegura que las neuronas receptoras olfatorias disparen solo en respuesta a la estimulación debida a las sustancias odoríferas. Además, los cambios en la concentración de sustancias odoríferas modifican la latencia de respuesta, su duración y la frecuencia de descarga de las neuronas individuales, cada uno de los cuales proporciona información adicional acerca de las circunstancias ambientales a las estaciones centrales en el sistema.

Por último, al igual que otros receptores sensitivos, las neuronas olfatorias se adaptan en presencia continua de un estímulo. La adaptación se aprecia subjetivamente como una disminución de la capacidad para identificar o discriminar olores durante la exposición prolongada (p. ej., disminución de la conciencia de estar en una habitación "para fumadores" en un hotel a medida que pasa el tiempo). Desde el punto de vista fisiológico, las neuronas receptoras olfatorias indican la adaptación por una frecuencia reducida de potenciales de acción en respuesta a la presencia continua de una sustancia odorífera. La adaptación se desarrolla porque: 1) aumenta la unión de Ca^{2+} por la calmodulina, lo que disminuye la sensibilidad del canal al cAMP, y 2) se produce una extrusión de Ca^{2+} mediante la activación de proteínas de intercambio Na^+/Ca^{2+}, que reduce el potencial despolarizante de los canales del Cl^- activados por Ca^{2+}.

Receptores odoríferos

Las moléculas receptoras odoríferas (fig. 14-7B) son homólogas a una familia grande de otros receptores ligados a la proteína G entre los que se incluyen los receptores betaadrenérgicos, los receptores colinérgicos muscarínicos y los fotopigmentos rodopsina y las opsinas de los conos. En todos los invertebrados y los vertebrados examinados hasta el presente, las proteínas receptoras odoríferas tienen siete dominios hidrófobos de expansión de la membrana, sitios posibles fijadores de sustancias odoríferas en el dominio extracelular de la proteína, y la capacidad habitual de interactuar con proteínas G en la región terminal carboxílica de su dominio citoplasmático. Las secuencias de aminoácidos para estas moléculas también muestran una variabilidad sustancial, sobre todo en las regiones que codifican para los dominios de expansión de la membrana. Presumiblemente la especificidad de transducción de señales es resultado de esta variedad molecular de las moléculas receptoras de sustancias odoríferas presentes en el epitelio nasal.

La cantidad de genes de sustancias odoríferas en los seres humanos y otros animales también varía mucho (fig. 14-8A). El análisis de la secuencia completa del genoma humano permitió identificar aproximadamente 950 genes receptores de sustancias odoríferas. En los roedores (el ratón ha sido el animal de elección para estos estudios debido a su genética bien establecida), el análisis del genoma permitió la identificación de alrededor de 1.500 genes diferentes de receptores odoríferos. Por lo tanto, en los mamíferos los receptores odoríferos constituyen la familia de genes más grande conocida, y representan entre el 3% y el 5% de todos los genes. Sin embargo, en un análisis adicional de secuencia de genes de receptores odoríferos humanos y del ratón quedó demostrado que muchos –alrededor del 60% en el hombre y el 20% en el ratón– no son transcriptos. Por lo tanto, se estima que la cantidad

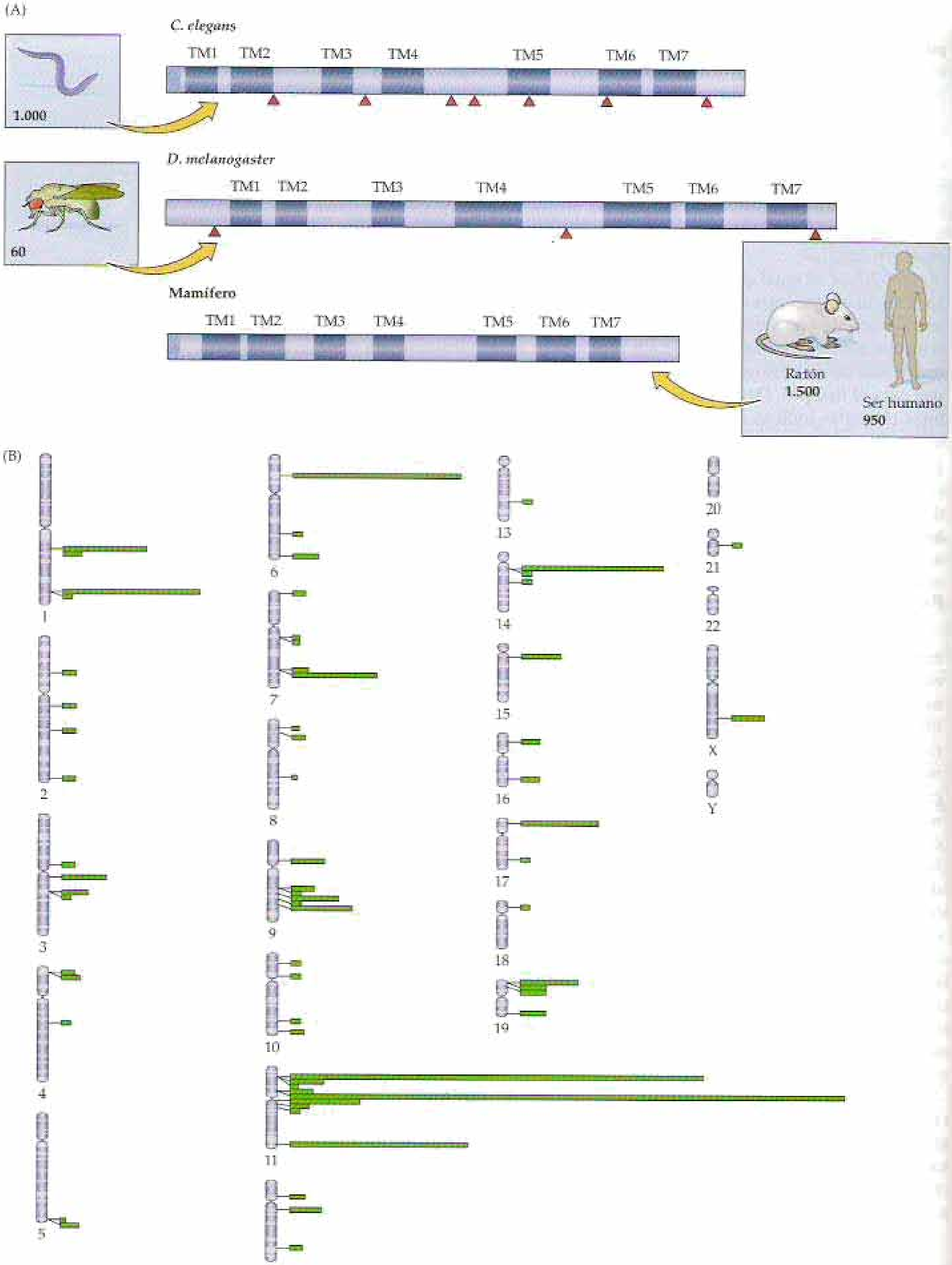

(A)
C. elegans
1.000
TM1
TM2
TM3
TM4
TM5
TM6
TM7
D. melanogaster
60
TM1
TM2
TM3
TM4
TM5
TM6
TM7
Mamífero
TM1
TM2
TM3
TM4
TM5
TM6
TM7
Ratón
1.500
Ser humano
950
(B)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y

Fig. 14-8. Genes de los receptores odoríferos. **A.** En los recuadros apropiados se indica la cantidad de genes que codifican receptores odoríferos en *C. elegans*, *Drosophila*, ratones y seres humanos. En cada caso observamos los siete dominios transmembrana característicos de los receptores acoplados a proteína G (regiones oscuras); sin embargo, el tamaño comparativo de cada dominio, más los dominios citoplasmático o de la superficie celular interpuesto, varía de una especie a otra. Además, los sitios de corte y empalme (puntas de flecha) reflejan intrones en las secuencias genómicas de los dos invertebrados; por el contrario, los genes para los receptores odoríferos de los mamíferos carecen de intrones. **B.** Distribución de los genes de los receptores odoríferos en el genoma humano. La cantidad relativa de genes está indicada por la barra verde que se extiende hacia la derecha de cada cromosoma. Hay genes de receptores odoríferos sobre cada cromosoma humano, excepto por los cromosomas 20, 22 y el cromosoma Y. (A, tomado de Dryer, 2000; B, tomado de Mombaerts, 2001.)

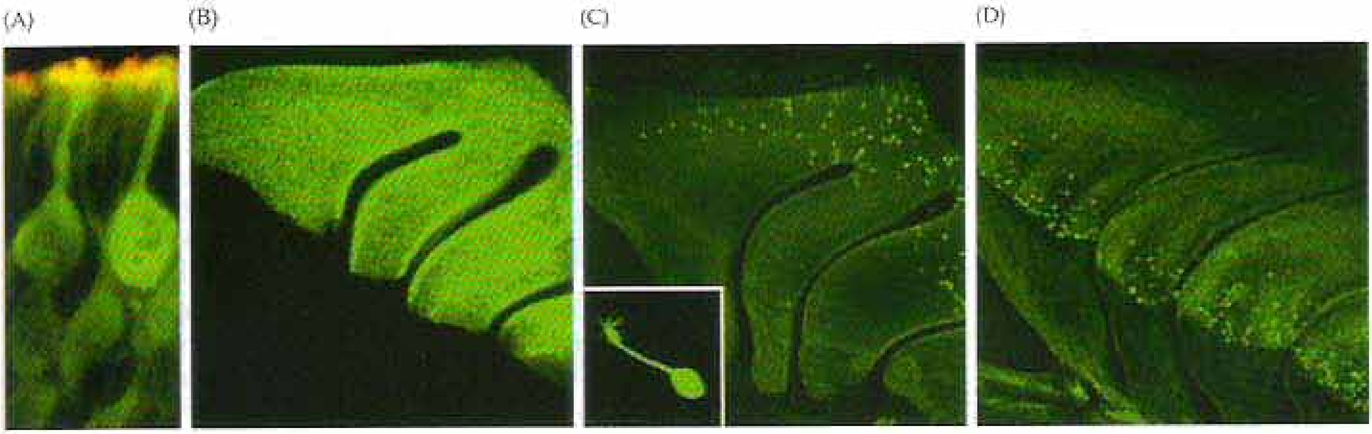


Fig. 14-9. Expresión de los genes de los receptores odoríferos. **A.** Neuronas receptoras olfatorias individuales marcadas mediante inmunohistoquímica con la proteína marcadora olfatoria OMP (marca verde; OMP es selectiva para todas las neuronas receptoras olfatorias) y la adenililciclasa III específica de las neuronas receptoras olfatorias (marca roja) que está limitada a los cilios. Las marcas concuerdan con la segregación de los componentes de transducción de señales hacia este dominio. **B.** Distribución de las neuronas receptoras olfatorias que expresan OMP en el epitelio nasal de un ratón adulto, demostrada con un transgén marcador. Las protuberancias con orientación diagonal de izquierda a derecha representan los cornetes individuales en el interior del epitelio olfatorio. Se disecan las estructuras óseas y de tejidos blandos restantes de la nariz. **C.** Distribución de las neuronas receptoras olfatorias que expresan el receptor odorífero 17. Estas células están limitadas a un dominio o una zona distintos en el epitelio. La fotografía del recuadro muestra que las células que expresan receptores odoríferos en realidad son neuronas receptoras olfatorias que tienen cilios. **D.** Las neuronas receptoras olfatorias que expresan el receptor odorífero M81 están limitadas a una zona que es completamente distinta de la del receptor 17. (A, cortesía de C. Balmer y A. LaMantia; B-D, tomado de Bozza y col., 2002.)

de proteínas receptoras odoríferas funcionales es de alrededor de 400 en el hombre y de 1.200 en los ratones. Un análisis similar de las secuencias completas del genoma del gusano *C. elegans* y la mosca de la fruta *D. melanogaster* indica que hay aproximadamente 1.000 genes de receptores odoríferos en el gusano, pero sólo unos 60 en la mosca de la fruta. Se desconoce el significado de esta cantidad muy diferente de genes de receptores odoríferos.

Debido a la gran cantidad de genes de receptores odoríferos, la expresión en las neuronas receptoras olfatorias sólo se confirmó en un subgrupo limitado (fig. 14-9). Los RNA mensajeros para los diferentes genes de receptores odoríferos se expresan en subgrupos de neuronas olfatorias que se desarrollan en áreas bilaterales simétricas del epitelio olfatorio. Algunas pruebas adicionales de la expresión de genes de receptores odoríferos provienen de algunos experimentos de genética molecular donde se insertaron proteínas marcadoras como β-galactosidasa o proteína fluorescente verde en loci de genes para receptores odoríferos. En estos experimentos (realizados fundamentalmente en ratones y moscas de la fruta) la expresión de la proteína reportera está limitada a las neuronas receptoras olfatorias individuales y sus prolongaciones en distintas regiones del epitelio olfatorio. El análisis genético y biológico muestra que cada neurona receptora olfatoria expresa sólo uno o a lo sumo algunos genes de receptores odoríferos. Por lo tanto, los distintos olores deben activar subgrupos de neuronas receptoras olfatorias con diferencias moleculares y espaciales.

Codificación olfatoria

Al igual que otras células receptoras sensitivas, las neuronas receptoras olfatorias individuales son sensibles a un subgrupo de estímulos. Presumiblemente, en función de las moléculas receptoras olfatorias particulares que expresan, algunas neuronas receptoras olfatorias muestran una selectividad pronunciada a un estímulo químico particular, mientras que otras son activadas por algunas moléculas odoríferas diferentes (fig. 14-10A). Además, las neuronas receptoras olfatorias pueden mostrar umbrales distintos para una sustancia odorífera particular. O sea que las neuronas receptoras que son inactivas en concentraciones suficientes como para estimular algunas neuronas, se activan cuando se exponen a concentraciones más altas de la misma sustancia odorífera. Estas características sugieren por qué la percepción de una sustancia odorífera puede cambiar en función de su concentración (fig. 14-10B). La relación entre la modulación fisiológica de neuronas receptoras olfatorias aisladas y la especificidad química de moléculas receptoras odoríferas individuales aún es poco clara. En la actualidad sólo hay una molécula receptora odorífera en el mamífero, el receptor 17, de la cual se ha evaluado la especificidad de ligando. Este receptor tiene alta afinidad por el aldehído *n*-octanal, y cierta afinidad por moléculas afines. Aunque la mayor parte del análisis molecular se realizó en roedores, los seres humanos pueden percibir el *n*-octanal; huele como el pasto recién cortado. Por lo tanto, es posible que finalmente se encuentren ligandos para otros receptores odoríferos individuales, que se corresponderán con los olores perceptivamente relevantes.

El modo en que las neuronas receptoras olfatorias representan la identidad y la concentración de una sustancia odorífera dada es un problema complejo que es poco probable que se explique sólo por las propiedades de las neuronas receptoras primarias. No obstante, neuronas con receptores específicos se localizan en porciones particulares del epitelio olfatorio. Como sucede con otros sistemas sensitivos, la disposición topográfica de las neuronas receptoras que expresan distintas moléculas receptoras odoríferas se denomina **codificación espacial**, aunque el significado de esta frase en el sistema olfatorio es mucho menos claro que en la visión, donde un mapa topográfico se correlaciona con el espacio visual. La codificación de la información olfatoria también tiene una dimensión temporal. La aspiración, por ejemplo, es un acontecimiento periódico que desencadena trenes de potenciales de acción y actividad sincrónica en poblaciones de neuronas. La información transmitida por el cronometrado se denomina **codificación temporal** y se desarrolla en distintas especies (recuadro B). Todavía no se conoce la contribución de la codificación espacial o temporal a la percepción olfatoria.

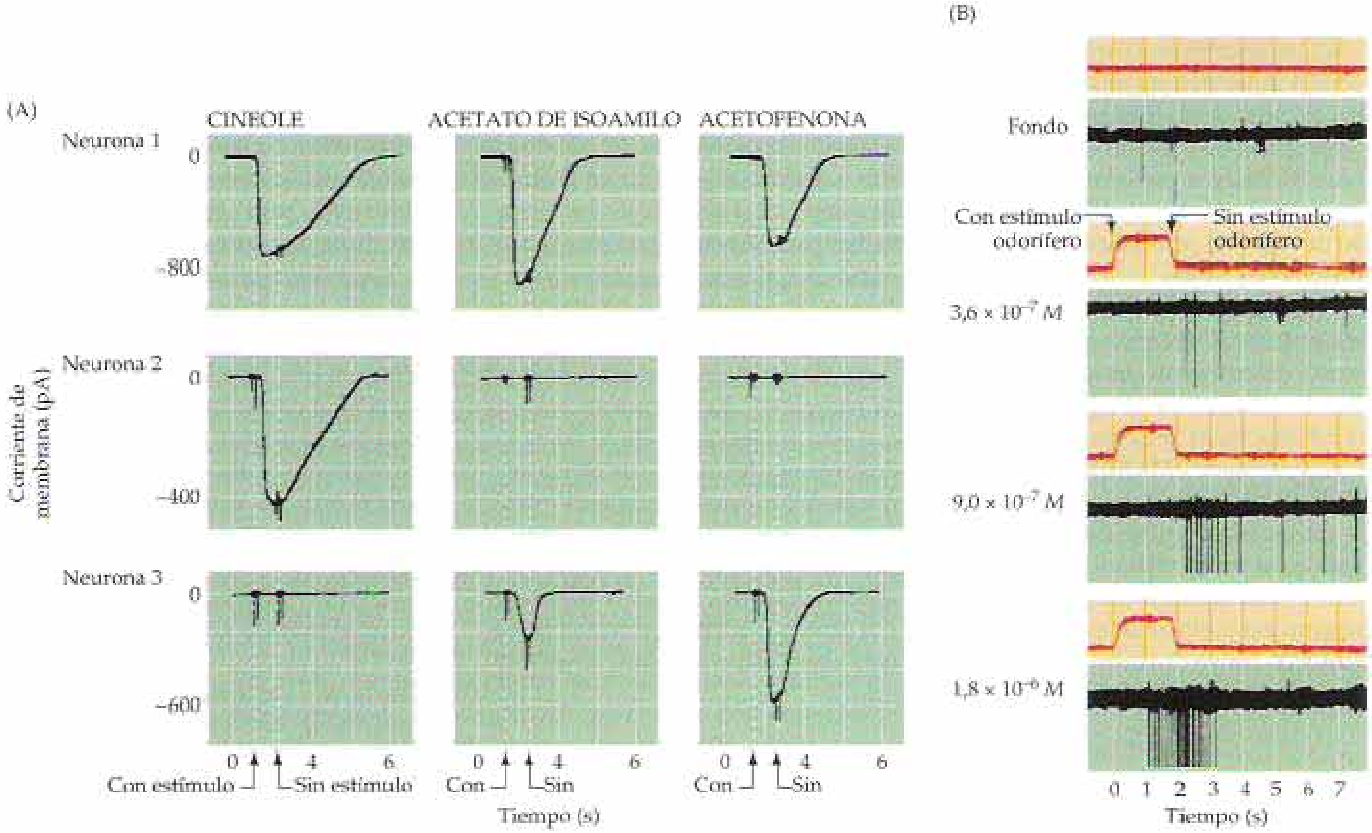


Fig. 14-10. Respuestas de las neuronas receptoras olfatorias a sustancias odoríferas seleccionadas. **A.** La neurona 1 responde en forma similar a tres sustancias odoríferas. Por el contrario, la neurona 2 responde sólo a una de estas sustancias. La neurona 3 lo hace respecto de dos de los tres estímulos. Las respuestas de estas neuronas receptoras se registraron con el método de control en parche de toda la célula; las deflexiones hacia abajo representan corrientes hacia el interior medidas con un potencial sostenido de –55 mV. **B.** Respuestas de una sola neurona receptora olfatoria a los cambios en la concentración de una única sustancia odorífera, el acetato de isoamilo. El trazado superior en cada panel (rojo) indica la duración del estímulo odorífero; el trazado inferior, la respuesta neuronal. La frecuencia y la cantidad en cada panel de potenciales de acción aumentan a medida que se incrementa la concentración de la sustancia odorífera. (A, tomado de Firestein, 1992; B, tomado de Getchell, 1986.)

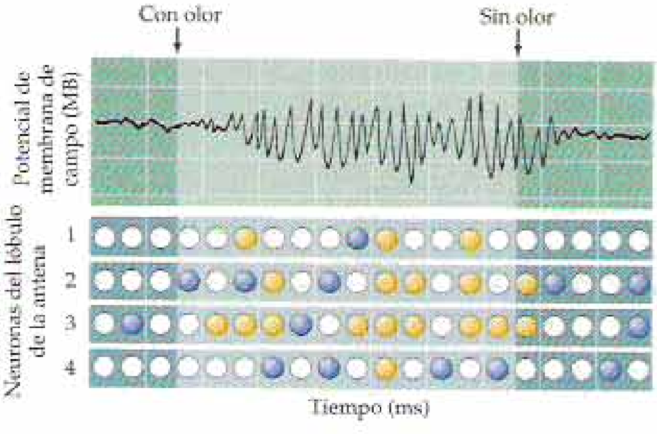
Recuadro B

"Codificación" temporal de la información olfatoria en los insectos

En la mayoría de los estudios del olfato en los mamíferos se destacaron los patrones espaciales de los receptores en la nariz y los glomérulos en el bulbo que son activados por sustancias odoríferas específicas. Sin embargo, comenzando con el estudio de Edgar Adrian del bulbo olfatorio del erizo en 1942, se describieron oscilaciones temporales inducidas por olores en especies tan diversas como tortugas y primates. Se propusieron distintas funciones para estos fenómenos oscilatorios, entre los que se incluyen la identificación del tipo de olor y la percepción de la intensidad de los olores.

Gilles Laurent y col. en el California Institute of Technology recientemente descubrieron que el olfato en los insectos muestra un componente temporal importante relacionado con el comportamiento. Mediante el registro intracelular de neuronas en el lóbulo de la antena en los grillos (una estructura análoga al bulbo olfatorio en los mamíferos; véase también recuadro A) y el registro extracelular en el cuerpo con forma de hongo (análogo a la corteza piriforme de los mamíferos), estos autores observaron que las neuronas de proyección en el lóbulo de la antena (que corresponden a las células mitrales de los mamíferos) responden a un olor dado con distintos patrones temporales que difieren de un olor a otro, pero que son reproducibles para el mismo olor. Esta figura muestra un esquema de estos aspectos temporales de la respuesta a los olores de cuatro de estas neuronas de proyección. El panel superior muestra el registro de un potencial de campo local del cuerpo con forma de hongo (MB) que representa la actividad sináptica de muchas neuronas. Durante la presentación del olor se genera un patrón de actividad por la descarga sincronizada de muchas neuronas de proyección. Es interesante destacar que esta oscilación en 20-30 Hz es independiente del olor. Cada esfera pequeña de los paneles inferiores representa el estado de una de las cuatro neuronas antes, durante y después de la aplicación de una sustancia odorífera. Las esferas blancas representan un estado silencioso o inhibido, las esferas azules, un estado activo pero desincronizado y las esferas anaranjadas un estado activo y sincronizado. La figura muestra que en diferentes momentos durante la presentación del olor, varias neuronas se encuentran sincronizadas y por lo tanto contribuyen en diferentes momentos al potencial de campo registrado en el cuerpo con forma de hongo. La desincronización de las neuronas tiene el efecto de eliminar la oscilación de 20-30 Hz. La desincronización no modifica las respuestas de los insectos a los olores, pero elimina su capacidad para distinguir entre olores similares.

Estas observaciones demuestran que entre las neuronas hay un componente importante del procesamiento olfatorio en esta especie, y plantean la posibilidad de que la codificación temporal sea un aspecto más importante del olfato de los mamíferos de lo que hasta el presente se había imaginado.


Con olor
Sin olor
Potencial de membrana de campo (MB)
Neuronas del lóbulo de la antena
1
2
3
4
Tiempo (ms)

Codificación temporal de la información olfatoria en insectos. (Tomado de Laurent y col., 1996.)

Bibliografía

Adrian, E. D. (1942) Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. J. Physiol. (Lond.) 100: 459-473.

Freeman, W. J. y K. A. Gradjski (1987) Relation of olfactory EEG to behavior: Factor analysis. Behav. Neurosci. 101: 766-777.

Kay L. M. y G. Laurent (1999) Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. Nature Neurosci. 2: 1003-1009.

Lam, Y.-W., L. B. Cohen, M. Wachowiak y M. R. Zochowski (2000) Odors elicit three different oscillations in the turtle olfactory bulb. J. Neurosci. 202:749-762.

Laurent, G. (1999) A systems perspective on early olfactory coding. Science 286:723-728.

Laurent, G., M. Wehr y H. Davidowitz (1996) Temporal representation of odors in an olfactory network. J. Neurosci. 15: 3837-3847.

Stopfer, M. y G. Laurent (1999) Short-term memory in olfactory network dynamics. Nature 402: 664-668.

Bulbo olfatorio

La transducción y la transmisión de la información sobre las sustancias odoríferas hacia el encéfalo desde las neuronas receptoras olfatorias son sólo los primeros pasos en el procesamiento de las señales olfatorias. A medida que los axones de los receptores olfatorios abandonan el epitelio olfatorio, coalescen para formar gran cantidad de manojos que en conjunto forman el **nervio olfatorio** (nervio craneal I). Cada nervio olfatorio se proyecta homolateralmente hasta el **bulbo olfatorio** a cada lado, localizado sobre la cara anterior ventral del encéfalo anterior homolateral. El rasgo más característico del bulbo olfatorio es un conjunto de acumulaciones más o menos esféricas de neuropilo de 100-200 μm de diámetro denominadas **glomérulos**, que se localizan justo por debajo de su superficie y reciben los axones olfatorios primarios (fig. 14-11A-C). Si bien son una característica notable del bulbo olfatorio de los mamíferos, los glomérulos se encuentran en regiones del sistema nervioso central que procesan el olfato en la mayoría de los animales, incluidos los insectos como *Drosophila* (recuadro de fig. 14-11A) y la polilla (véase recuadro A). En los vertebrados, el bulbo olfatorio comprende varias capas de células y neuropilo que reciben, procesan y transmiten la información olfatoria.

En el interior de cada glomérulo, los axones de las neuronas receptoras hacen contacto con las dendritas apicales de las células mitrales, que son las principales neuronas de proyección del bulbo olfatorio. Los cuerpos celulares de las **células mitrales** se localizan en una capa distinta en la profundidad de los glomérulos olfatorios y, en los adultos, extienden una dendrita primaria en un glomérulo aislado, donde la dendrita da origen a un penacho elaborado de ramas sobre los que hacen sinapsis los axones olfatorios primarios (fig. 14-11B y D). Cada glomérulo en el ratón (en el que la conectividad glomerular se estudió de forma cuantitativa) comprende las dendritas apicales de unas 25 células mitrales, que reciben inervación de aproximadamente 25.000 axones receptores olfatorios. Se presume que este grado de convergencia sirve para aumentar la sensibilidad de las células mitrales lo que asegura la detección de olores, e incrementar la fuerza de la señal al promediar el ruido no correlacionado. Cada glomérulo también presenta prolongaciones dendríticas de otras dos clases de neuronas de circuito local: las células con penacho y las periglomerulares (alrededor de 50 células con penacho y 25 células periglomerulares contribuyen con cada glomérulo). Si bien en general se acepta que estas neuronas agudizan la sensibilidad de los glomérulos individuales, su función no está clara.

Por último, las células granulares, que forman la capa más interna del bulbo olfatorio de los vertebrados, hacen sinapsis fundamentalmente sobre las dendritas basales de las células mitrales en el interior de la capa plexiforme externa (fig. 14-11C,D). Estas células carecen de un axón identificable y en su lugar hacen sinapsis dendrodendríticas sobre las células mitrales. Se cree que las células granulares establecen circuitos inhibidores laterales locales y participan en la plasticidad sináptica en el bulbo olfatorio. Además, las células granulares y las periglomerulares olfatorias son algunas de las pocas clases de neuronas del encéfalo anterior que pueden ser reemplazadas durante toda la vida. Los precursores de las células granulares se mantienen en una región por fuera del bulbo olfatorio, en el interior de las células que revisten los ventrículos de los hemisferios corticales denominada zona subventricular anterior (véase cap. 24). Las células madre neurales en esta región pueden dar

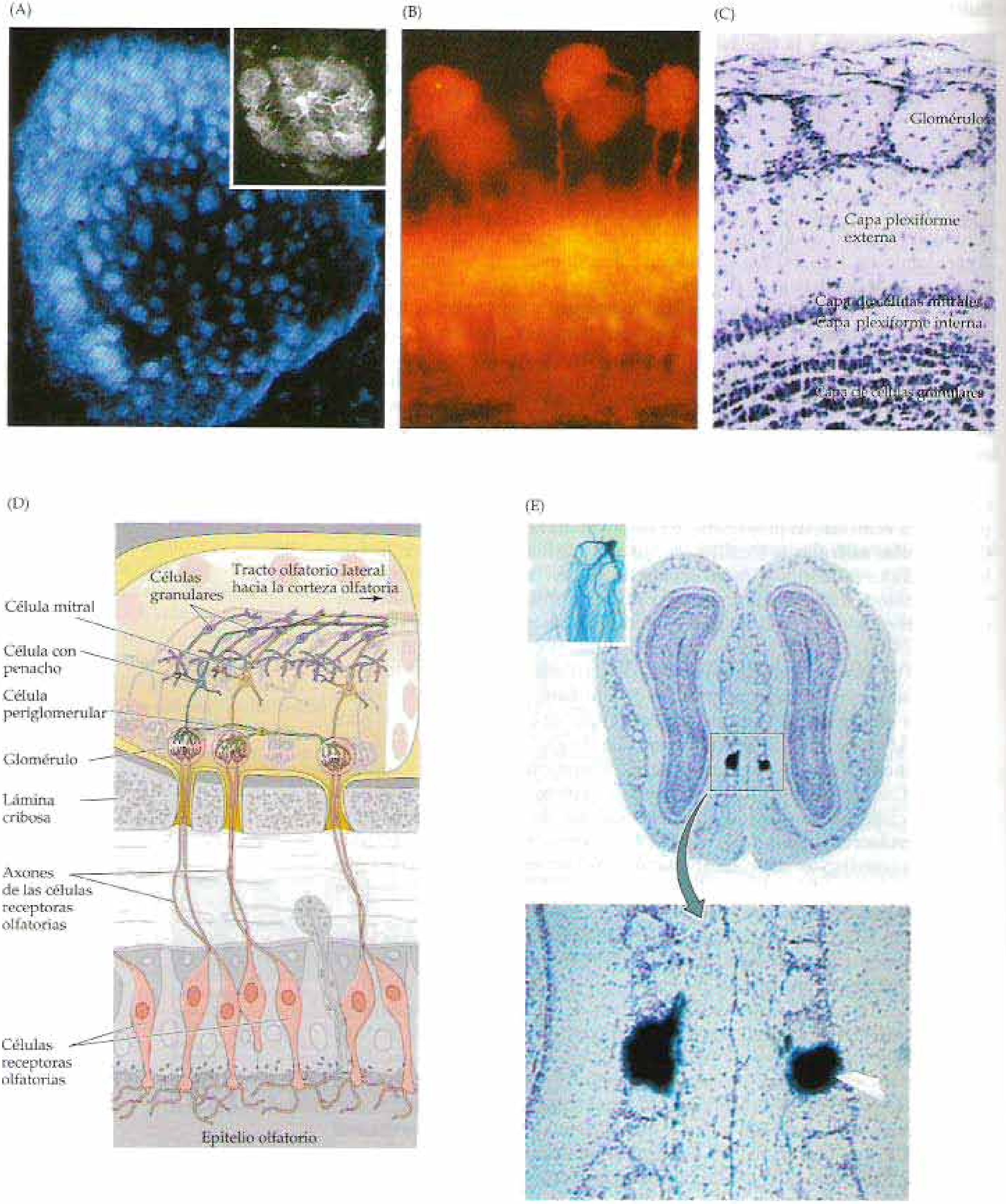

(A)
(B)
(C)
Glomérulos
Capa plexiforme externa
Capa de células mitrales
Capa plexiforme interna
Capa de células granulares
(D)
Células granulares
Tracto olfatorio lateral hacia la corteza olfatoria
Célula mitral
Célula con penacho
Célula periglomerular
Glomérulo
Lámina cribosa
Axones de las células receptoras olfatorias
Células receptoras olfatorias
Epitelio olfatorio
(E)

Fig. 14-11. Organización del bulbo olfatorio de los mamíferos. **A.** Cuando se observa el bulbo desde su superficie dorsal (visualizada aquí en un ratón viviente en el que se eliminó el hueso suprayacente), se pueden ver los glomérulos olfatorios. La acumulación densa de dendritas y sinapsis que constituyen los glomérulos están teñidas aquí con un colorante fluorescente vital que reconoce las prolongaciones neuronales. El recuadro muestra una disposición similar de los glomérulos en el cuerpo con forma de hongo (el equivalente del bulbo olfatorio) en *Drosophila*. **B.** Entre los componentes neuronales principales de cada glomérulo están los penachos apicales de las células mitrales, que se proyectan hasta la corteza piriforme y otras estructuras diana del bulbo (véase fig. 14-1C). En esta imagen de un corte coronal a través del bulbo, se marcaron de forma retrógrada colocando el marcador lipofílico Di-I en el tracto olfatorio lateral. **C.** Estructura celular del bulbo olfatorio, que se muestra en un corte coronal teñido con Nissl. Están indicadas las cinco capas del bulbo. La capa glomerular comprende los penachos de células mitrales, las terminaciones axónicas de las neuronas receptoras olfatorias y las células periglomerulares que definen los bordes de cada glomérulo. La capa plexiforme externa está formada por dendritas laterales de células mitrales, cuerpos celulares y dendritas laterales de células con penacho, y dendritas de células granulares que forman sinapsis dendrodendríticas con los otros elementos dendríticos. La capa de células mitrales está definida por los cuerpos celulares de las células mitrales, y sus axones se encuentran en la capa plexiforme interna. Por último, los cuerpos de las células granulares están densamente empaquetados en la capa de células granulares. **D.** Diagrama de la organización laminar y sináptica del bulbo olfatorio, que se muestra en una vista de un corte de su superficie medial. Los axones de las células receptoras olfatorias hacen sinapsis con los penachos dendríticos apicales de las células mitrales y las prolongaciones de las células periglomerulares en el interior de los glomérulos. Las células granulares y las dendritas laterales de las células mitrales constituyen los elementos sinápticos principales de la capa plexiforme externa. **E.** Los axones de las neuronas receptoras olfatorias que expresan un gen de un receptor odorífero particular convergen sobre un subgrupo pequeño de glomérulos bilateralmente simétricos. Estos glomérulos, que se indican en el área recuadrada del panel superior, se muestran con mayor amplificación en el panel inferior. Las proyecciones desde el epitelio olfatorio fueron marcadas por un transgén marcador insertado por recombinación homóloga ("noqueado") en el locus genético que codifica el receptor particular. (A, tomado de LaMantia y col., 1992; B, C, tomado de Pomeroy y col., 1990; E, tomado de Mombaerts y col., 1996).

origen a células posmitóticas que luego migran a través de una región denominada corriente migratoria rostral que abarca el territorio entre la corteza frontal y el bulbo olfatorio. Una vez que estas neuronas migratorias llegan al bulbo olfatorio, pueden diferenciarse en células granulares o periglomerulares maduras. Aunque es tentador especular sobre la importancia funcional de esta generación continua de células granulares, se sabe poco acerca del modo en que estas células recién generadas influyen en la función olfatoria o en la percepción de los olores.

Subgrupos bilateralmente simétricos de glomérulos en el bulbo olfatorio (fig. 14-11E) reciben aferencias de neuronas receptoras olfatorias que expresan distintas moléculas receptoras odoríferas. Por lo tanto, hay una proyección especial zona a zona entre los glomérulos individuales en el bulbo olfatorio y grupos de neuronas receptoras olfatorias. Sin embargo, como ya mencionamos, no hay una representación sistemática evidente en esta disposición como se observa, por ejemplo, en los sistemas somatosensitivo o visual. Más bien, hay una afinidad entre las células ampliamente distribuidas en el epitelio olfatorio y un conjunto limitado de glomérulos diana. Esta disposición sugiere que los glomérulos individuales responden de manera específica (o al menos en forma selectiva) a distintas sustancias odoríferas. En muchas investigaciones se confirmó la reactividad selectiva (pero no singularmente específica) de los glomérulos a sustancias odoríferas particulares utilizando métodos electrofisiológicos, colorantes sensibles al voltaje y, en época más reciente, señales intrínsecas que dependen de la oxigenación sanguínea (fig. 14-12). En estos estudios también se observó que el aumento de la concentración de la sustancia odorífera aumenta la actividad de los glomérulos individuales, y la cantidad de glomérulos activados. Aunque aún no está claro el mecanismo exacto por el cual estos patrones distribuidos de actividad representan la cualidad y la concentración de los olores, una metáfora útil es considerar la lámina de glomérulos en el bulbo olfatorio como las luces de la marquesina de un cine: la distribución espacial de los glomérulos activos e inactivos proporciona un mensaje que es singular para una sustancia odorífera dada en una concentración particular.

Proyecciones centrales del bulbo olfatorio

Los glomérulos del bulbo olfatorio son la única estructura blanco de las neuronas receptoras olfatorias y por lo tanto el único relevo –a través de los axones de las células mitrales y las células con penacho– para la información olfatoria desde la periferia hasta el resto del encéfalo. Los axones de las células mitrales forman un haz, el **tracto olfatorio lateral**, que se proyecta hasta los núcleos olfatorios accesorios, el tubérculo olfatorio, la corteza entorrinal y porciones de la amígdala (véase fig. 14-1A). La estructura diana principal del

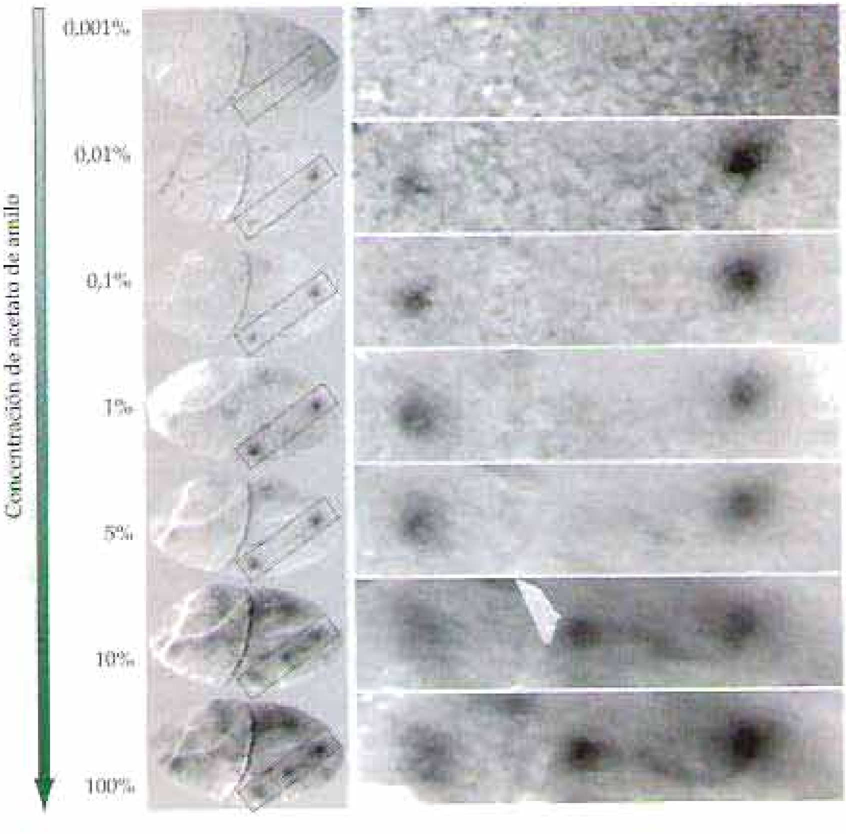


Fig. 14-12. Actividad glomerular registrada por imágenes ópticas (véase recuadro C del cap. 11). Superficie dorsal del bulbo olfatorio en una rata viva controlada a medida que se presentan al animal concentraciones crecientes de acetato de amilo. A mayor concentración, más intensa es la actividad en los glomérulos particulares que responden al olor. La columna de la izquierda muestra toda la superficie dorsal del bulbo olfatorio; la columna de la derecha muestra un aumento mayor de los glomérulos individuales (indicados por el recuadro en la columna de la izquierda). (Tomado de Rubin y Katz, 1999.)

tracto olfatorio es la **corteza piriforme** de tres capas en la cara ventromedial del lóbulo temporal cerca del quiasma óptico. Las neuronas de la corteza piriforme responden a los olores, y las aferencias de las células mitrales desde los glomérulos que reciben proyecciones específicas de los receptores odoríferos se mantienen parcialmente separadas. No obstante, no se conoce bien el procesamiento adicional que se desarrolla en esta región.

Los axones de las células piramidales en la corteza piriforme se proyectan a su vez hasta varios núcleos talámicos e hipotalámicos, y hasta el hipocampo y la amígdala. Algunas neuronas desde la corteza piriforme también inervan una región en la corteza orbitofrontal que comprende neuronas multimodales que responden a estímulos olfatorios y gustativos. Por lo tanto, la información sobre los olores alcanza distintas regiones del encéfalo anterior, lo que permite que las señales olfatorias influyan en los comportamientos cognitivo, visceral, emocional y homeostático.

Organización del sistema del gusto

El sistema del gusto, que actúa junto con los sistemas olfatorio y trigeminal, indica si se debe ingerir el alimento. Una vez en la boca, los componentes químicos del alimento interactúan con receptores sobre las **células gustativas** localizadas en especializaciones epiteliales denominadas **corpúsculos gustativos** en la lengua. Las células gustativas transducen estos estímulos y proporcionan información adicional acerca de la identidad, la concentración y la cualidad agradable o desagradable de la sustancia. Esta información también prepara al sistema gastrointestinal para recibir alimentos al producir salivación y deglución (o náuseas y regurgitación si la sustancia es desagradable). La información relativa a la temperatura y la textura del alimento se transduce y transmite a través de receptores somatosensitivos del nervio trigémino y otros nervios craneales sensitivos hasta el tálamo y las cortezas somatosensitivas (véanse caps. 8 y 9). Por supuesto, no se ingiere alimento sólo por su valor nutricional; el "gusto" depende también de factores culturales y psicológicos. ¿De qué otro modo podría explicar uno por qué tantas personas disfrutan comiendo pimientos picantes o líquidos de sabor amargo como la cerveza?

Al igual que el sistema olfatorio, el sistema gustativo implica receptores periféricos y algunas vías centrales (fig. 14-13). Las células gustativas (los receptores periféricos) se encuentran en los corpúsculos gustativos distribuidos sobre la superficie dorsal de la lengua, el paladar blando, la faringe y la parte superior del esófago (fig. 14-13A; véase también fig. 14-14). Estas células hacen sinapsis con axones sensitivos primarios que se encuentran en las ramas de la cuerda del tímpano y petrosa superior mayor del nervio facial (nervio craneal VII), la rama lingual del nervio glosofaríngeo (nervio craneal IX) y la rama laríngea superior del nervio vago (nervio craneal X) para inervar los corpúsculos gustativos en la lengua, el paladar, la epiglotis y el esófago, respectivamente (véase una revisión de los nervios craneales en el apéndice A). Los axones centrales de estas neuronas sensitivas primarias en los ganglios de los nervios craneales respectivos se proyectan hasta las regiones rostral y lateral **del núcleo del tracto solitario** en el bulbo raquídeo (fig. 14-13B), que también se conoce como **núcleo gustativo** del complejo del tracto solitario (recuérdese que la región posterior del núcleo del tracto solitario es la estructura diana principal de la información sensitiva visceral aferente relacionada con las divisiones simpática y parasimpática del sistema motor visceral; véase cap. 20).

La distribución de estos nervios craneales y sus ramas en la cavidad oral está representada topográficamente a lo largo del eje rostrocaudal de la porción rostral del núcleo gustativo; las terminaciones desde el nervio facial son rostrales, las del glosofaríngeo se encuentran en la región intermedia, y las del nervio vago se encuentran más caudales en el núcleo. Presumiblemente, la integración de la información gustativa y sensitiva visceral se ve facilitada por esta disposición. La porción caudal del núcleo del tracto solitario también recibe inervación de ramas subdiafragmáticas del nervio vago, que controlan la motilidad gástrica. Las interneuronas que conectan las regiones rostral y caudal del núcleo representan la primera interacción entre los estímulos viscerales y gusta-

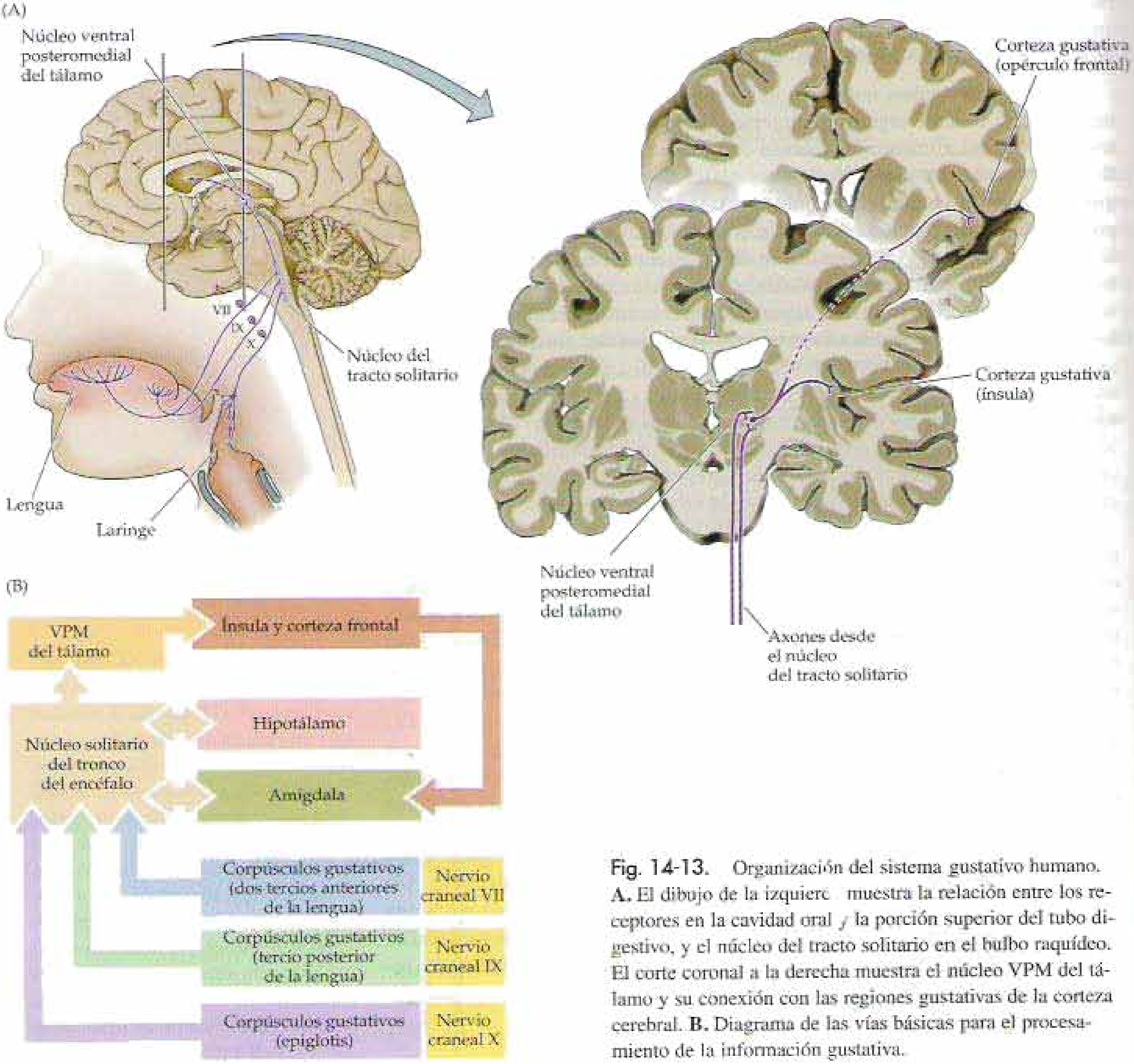

(A)
Núcleo ventral posteromedial del tálamo
VII
IX
X
Núcleo del tracto solitario
Lengua
Laringe
Corteza gustativa (opérculo frontal)
Corteza gustativa (ínsula)
Núcleo ventral posteromedial del tálamo
Axones desde el núcleo del tracto solitario
(B)
VPM del tálamo
Ínsula y corteza frontal
Hipotálamo
Núcleo solitario del tronco del encéfalo
Amígdala
Corpúsculos gustativos (dos tercios anteriores de la lengua)
Nervio craneal VII
Corpúsculos gustativos (tercio posterior de la lengua)
Nervio craneal IX
Corpúsculos gustativos (epiglotis)
Nervio craneal X

Fig. 14-13. Organización del sistema gustativo humano. **A.** El dibujo de la izquierda muestra la relación entre los receptores en la cavidad oral y la porción superior del tubo digestivo, y el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo. El corte coronal a la derecha muestra el núcleo VPM del tálamo y su conexión con las regiones gustativas de la corteza cerebral. **B.** Diagrama de las vías básicas para el procesamiento de la información gustativa.

tivos. Esta estrecha relación de la información gustativa y visceral es muy conveniente, ya que un animal debe reconocer rápidamente si está comiendo algo que es probable que lo enferme, y debe responder en concordancia.

Los axones desde la porción rostral (gustativa) del núcleo del tracto solitario se proyectan hasta el complejo ventral posterior del tálamo, donde terminan en la mitad medial del **núcleo ventral posteromedial**. Este núcleo se proyecta por su parte hasta varias regiones de la corteza, entre las que se incluyen la ínsula anterior en el lóbulo temporal y el opérculo del lóbulo frontal. También hay un área gustativa cortical secundaria en la corteza orbitofrontal caudal-lateral, donde las neuronas responden a combinaciones de estímulos visuales, somatosensitivos, olfatorios y gustativos. Es interesante destacar que cuando se consume un alimento dado hasta el punto de la saciedad, algunas neuronas orbitofrontales específicas del mono disminuyen su actividad a esa sustancia, lo que sugiere que estas neuronas participan en la motivación para ingerir (o no) alimentos particulares. Por último, algunas proyecciones recíprocas conectan el núcleo del tracto solitario a través de la protuberancia con el hipotálamo y la amígdala (véase fig. 14-13B). Se presume que estas proyecciones influyen en el apetito, la saciedad y otras respuestas homeostáticas asociadas con la ingesta (recuerde que el hipotálamo es el centro principal que gobierna la homeostasis; véase cap. 20).

Percepción del gusto en los seres humanos

La mayoría de los estímulos gustativos son moléculas hidrófilas solubles en la saliva. Entre los ejemplos se incluyen sales como el NaCl necesarias para el equilibrio electrolítico; aminoácidos esenciales como el glutamato, que se necesitan para la síntesis de proteínas; azúcares como la glucosa, necesarios para la energía, y ácidos como el ácido cítrico, que indican el sabor agradable de distintos alimentos (naranjas, en el caso del citrato). Las moléculas de sabor amargo, incluidos alcaloides vegetales, como la atropina, la quinina y la estricnina, indican alimentos que pueden ser venenosos. Por lo general, al colocar compuestos amargos en la boca, se rechaza su ingestión, a menos que uno "adquiera el gusto" por ellos, como beber agua tónica que contiene quinina.

El sistema gustativo codifica información acerca de la cantidad y la identidad de los estímulos. En general, cuanto mayor es la concentración del estímulo, mayor es la intensidad del gusto que se percibe. Sin embargo, el umbral de concentración para la mayoría de las sustancias con sabor que se ingieren es muy alto. Por ejemplo, el umbral de concentración para el ácido cítrico es de unos 2 mM; para la sal (NaCl), 10 mM, y para la sucrosa de 20 mM. (Recuérdese que el umbral perceptivo para algunas sustancias odoríferas es de tan sólo 0,01 nM.) Como el cuerpo necesita concentraciones de sales e hidratos de carbono, las células gustativas pueden responder sólo a concentraciones relativamente altas de estas sustancias esenciales para promover una ingesta suficiente. Indudablemente, es ventajoso para el sistema gustativo detectar sustancias que pueden ser peligrosas (p. ej., compuestos vegetales de sabor amargo que pueden ser nocivos o venenosos) en concentraciones mucho más bajas. Así, la concentración umbral para la quinina es de 0,008 mM, y para la estricnina es de 0,0001 mM. Como sucede con el olfato, la sensibilidad gustativa disminuye con el envejecimiento. Los adultos suelen agregar más sal y condimento a los alimentos que los niños. La disminución de la sensibilidad a la sal puede ser problemática para las personas de edad avanzada con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico. Lamentablemente, aún no se desarrolló un sustituto seguro y eficaz para el NaCl.

Hay un concepto erróneo frecuente de que lo dulce se percibe en la punta de la lengua, lo salado a lo largo de sus bordes posterolaterales, lo ácido a lo largo de los bordes mediolaterales y lo amargo en la región posterior. Esta disposición fue propuesta inicialmente en 1901 por Deiter Hanig, quien midió los umbrales gustativos para NaCl, sucrosa, quinina y ácido clorhídrico (HCl). Hanig nunca indicó que otras regiones de la lengua fueran *insensibles* a estas sustancias químicas; sólo señaló las regiones *más* sensibles. Las personas que pierden la porción anterior de su lengua (o que presentan lesiones del nervio facial) todavía pueden saborear los estímulos dulces y salados. De hecho, todos estos gustos pueden detectarse en toda la superficie lingual (fig. 14-14A). Sin embargo, las diferentes regiones de la lengua poseen umbrales distintos. Dado que el extremo de la lengua responde más a los compuestos de sabor dulce, y como estos compuestos producen sensaciones agradables, la información proveniente de esta región activa las conductas de alimentación, como los movimientos bucales, la secreción salival, la liberación de insulina y la deglución. Por el contrario, las respuestas a los compuestos amargos son máximas sobre la región posterior de la lengua. La activación de esta región por sustancias de sabor amargo produce protrusión de la lengua y otras reacciones protectoras que impiden la ingestión. Los compuestos de sabor amargo producen muecas, respuestas de fruncido de la boca y secreción salival masiva para diluir la sustancia saborizante.

Sobre la base del acuerdo general entre las culturas, hay cinco categorías perceptivamente distintas de gusto: salado, ácido, dulce, umami (de la palabra japonesa para delicioso, *umami* se refiere a gustos sabrosos, como el glutamato monosódico y otros aminoácidos) y amargo. Sin embargo, hay limitaciones obvias para esta clasificación. Las personas experimentan distintas sensaciones gustativas además de estas cinco, entre las que se incluyen astringencia (arándanos y té), picante (ajíes picantes y jengibre), grasa, almidón y distintos gustos metálicos, por nombrar sólo algunos. Además, la mezcla de distintas sustancias químicas puede producir sensaciones gustativas totalmente nuevas. No obstante, aun cuando el "código gustativo" definido por las cinco clases de gustos primarios no se conoce por completo, estos gustos corresponden a distintas clases de receptores en subgrupos de células gustativas. Por lo tanto, la percepción del gusto está íntimamente relacionada con la biología molecular de su transducción.

Respuestas idiosincrásicas a las sustancias gustativas

Las respuestas gustativas varían entre los individuos. Por ejemplo, muchas personas (alrededor del 30-40% de la población de los Estados Unidos) no pueden saborear el compuesto amargo feniltiocarbamida (PTC), pero pueden saborear moléculas como la quinina y la cafeína, que también producen sensaciones amargas. En efecto, los seres humanos pueden dividirse en dos grupos con umbrales muy diferentes para los compuestos amargos que contienen el grupo N–C=S que se encuentra en la PTC. La diferencia entre estos individuos es la presencia de un gen autosómico único ([illegible]) con un alelo dominante (catadores) y un alelo recesivo (no catadores). Es interesante señalar que las personas extremadamente sensibles a la PTC o sus análogos –los denominados "supercatadores"– tienen más corpúsculos gustativos de lo normal y suelen evitar ciertos alimentos como los pomelos, el té verde y el brócoli, todos los

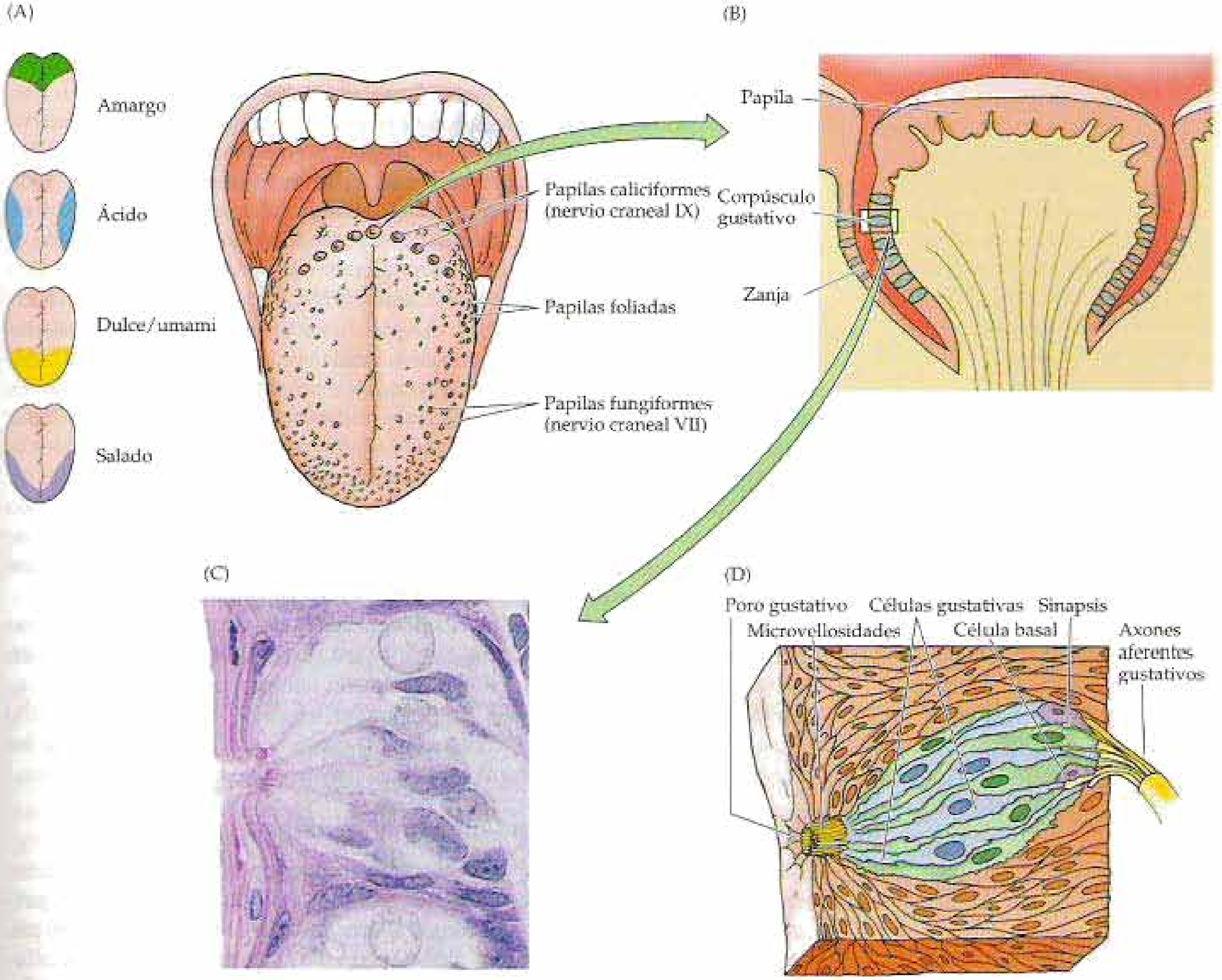

(A)
Amargo
Ácido
Dulce/umami
Salado
Papilas caliciformes (nervio craneal IX)
Papilas foliadas
Papilas fungiformes (nervio craneal VII)
(B)
Papila
Corpúsculo gustativo
Zanja
(C)
(D)
Poro gustativo
Microvellosidades
Células gustativas
Célula basal
Sinapsis
Axones aferentes gustativos

Fig. 14-14. Corpúsculos gustativos e inervación periférica de la lengua. **A.** Distribución de las papilas gustativas sobre la superficie dorsal de la lengua. Las diferentes respuestas a las sustancias gustativas dulces, saladas, ácidas y amargas registradas en los tres nervios craneales que inervan la lengua y la epiglotis están indicadas a la izquierda. **B.** Diagrama de una papila caliciforme que muestra la localización de los corpúsculos gustativos individuales. **C.** Fotografía por microscopia óptica de un corpúsculo gustativo. **D.** Diagrama de un corpúsculo gustativo, que muestra varios tipos de células gustativas y nervios gustativos asociados. La superficie apical de las células receptoras tiene microvellosidades que se orientan hacia el polo gustativo. (C, tomado de Ross, Rommell y Kaye, 1995.)

cuales contienen compuestos de sabor amargo. Por lo tanto, la constitución genética de un individuo en relación con los receptores gustativos tiene implicaciones para su dieta, e incluso para la salud.

La relación entre la percepción del gusto y el carácter molecular de las sustancias gustativas también es variable. Algunos compuestos muy diferentes tienen gusto dulce para los seres humanos. Entre éstos se incluyen los sacáridos (glucosa, sucrosa y fructosa), los aniones orgánicos (sacarina), los aminoácidos (aspartamo o Nutrasweet®), L-fenilalanina metiléster y proteínas (monelina y taumatina). Los individuos pueden distinguir entre diferentes edulcorantes, y algunos consideran que la sacarina tiene un componente de sabor amargo. Una razón para esta discriminación es que algunos de estos compuestos activan receptores separados. Por ejemplo, los sacáridos activan las vías del cAMP, mientras que los edulcorantes no sacáridos activan vías de IP_3. Por lo tanto, la experiencia perceptiva del dulce puede obtenerse por distintos mecanismos de transducción sensitiva, y puede generar cualidades sensitivas diferentes de las generadas por la sucrosa.

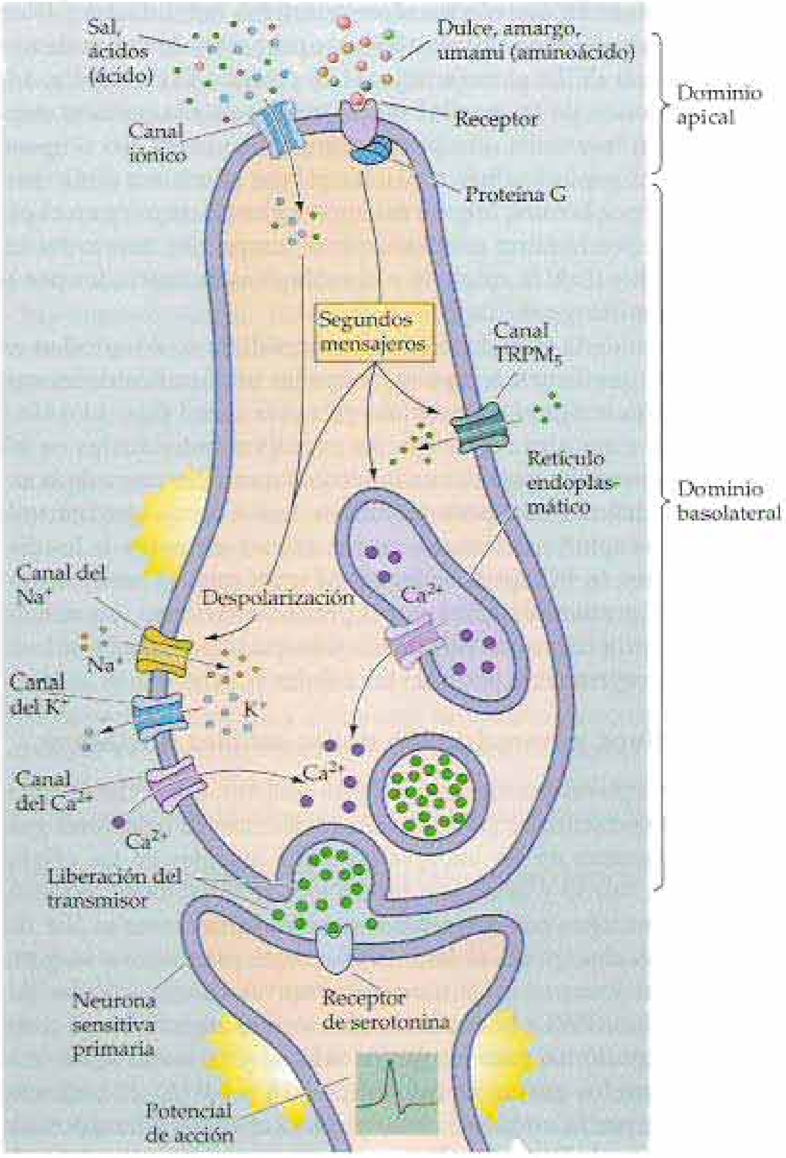

Sal, ácidos (ácido)
Dulce, amargo, umami (aminoácido)
Dominio apical
Receptor
Canal iónico
Proteína G
Segundos mensajeros
Canal TRPM$_5$
Retículo endoplas-mático
Dominio basolateral
Canal del Na$^+$
Despolarización
Ca^{2+}
Na$^+$
Canal del K$^+$
K$^+$
Canal del Ca^{2+}
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Liberación del transmisor
Neurona sensitiva primaria
Receptor de serotonina
Potencial de acción

Fig. 14-15. Componentes básicos de la transducción sensitiva en las células gustativas. Éstas son células epiteliales polarizadas con un dominio apical y otro basolateral separados por uniones estrechas. Los canales (salado y ácido) y los receptores acoplados a la proteína G (dulce, de aminoácido y amargo) que transducen sustancias gustativas están limitados al dominio apical. Los componentes de señalamiento intracelular acoplados a moléculas receptoras gustativas (proteínas G y varias moléculas relacionadas con segundos mensajeros) también son ricos en el dominio apical. Los canales del Na$^+$, el K$^+$ y el Ca^{2+} regulados por voltaje que median la liberación del neurotransmisor desde especializaciones presinápticas en la base de la célula hacia las terminaciones de aferentes sensitivos periféricos están limitados al dominio basocelular, al igual que el retículo endoplasmático que también modula la concentración intracelular de Ca^{2+} y contribuye a la liberación del neurotransmisor. El neurotransmisor serotonina, entre otros, se encuentra en las células gustativas, y los receptores de serotonina se hallan sobre las aferentes sensitivas. Por último, el canal de TRPM5, que facilita la despolarización mediada por el receptor acoplado a la proteína G, se expresa en las células gustativas. Su localización en relación con los dominios apicales versus los basales aún no se conoce.

ducción de señales mediada por la proteína G que conduce a la activación de la isoforma de fosfolipasa C PLC$_{\beta 2}$, que lleva a su vez a un aumento de la concentración de trifosfato de inositol (IP$_3$) y a la apertura de los canales de TRP (específicamente el canal TRPM$_5$), que despolariza la célula gustativa por medio de un incremento del Ca^{2+} intracelular. Asimismo, el receptor T1R1/T1R3 está ampliamente modulado para los 20 L-aminoácidos estándar que se encuentran en las proteínas (pero no para sus enantiómeros de D-aminoácidos). La transducción de los estímulos de aminoácidos a través del receptor T1R1/T1R3 también refleja el señalamiento intracelular acoplado a la proteína G que conduce a la activación mediada por PLC$_{\beta 2}$ del canal TRPM$_5$ y a la despolarización de la célula gustativa (véase fig. 14-16).

Otra familia de receptores acoplados a la proteína G, conocidos como receptores T2R transducen gustos amargos. Hay alrededor de 30 subtipos T2R codificados por 30 genes en seres humanos y otros mamíferos, y numerosos subtipos T2R se expresan en células gustativas aisladas. No obstante, los receptores T2R no se expresan en las mismas células gustativas que los receptores T1R1, 2 y 3. Así, las células receptoras para las sustancias gustativas amargas presumiblemente constituyen una clase distinta. Aunque la transducción de los estímulos amargos se basa en un mecanismo similar al de los gustos dulces y de aminoácidos, una proteína G específica de la célula gustativa, **gustducina**, se encuentra en mayor medida en las células gustativas que expresan T2R y al parecer contribuye a la transducción de los gustos amargos. Los pasos restantes en la transducción de los gustos amargos son similares a los correspondientes para los dulces y los aminoácidos: la activación de los canales $TRPM_5$ mediada por $PLC_{\beta 2}$ despolariza la célula gustativa, lo que conduce a la liberación del neurotransmisor en la sinapsis entre la célula gustativa y el axón de la célula ganglionar sensitiva.

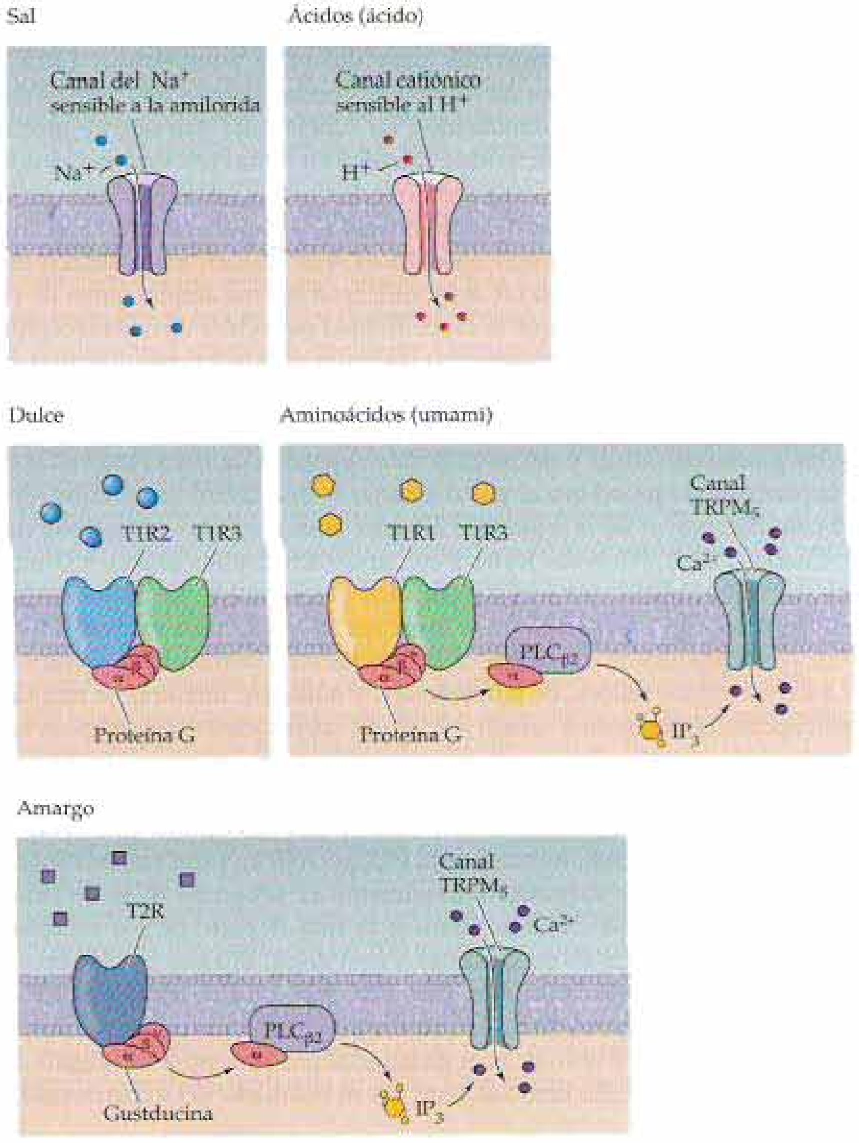


Fig. 14-16. Mecanismos moleculares de la transducción del gusto a través de los canales iónicos y los receptores acoplados a la proteína G. La selectividad a los cationes del canal de Na^+ sensible a la amilorida versus el canal de protones sensible al H^+ proporciona la base para la especificidad de los gustos salado y ácido. En cada caso la corriente positiva a través del canal de cationes conduce a la despolarización de la célula. Para las sustancias gustativas dulces, de aminoácidos (umami) y amargas, diferentes clases de receptores acoplados a la proteína G median la transducción. Para las sustancias gustativas dulces, complejos heteroméricos de los receptores T1R2 y T1R3 transducen estímulos por medio de un mecanismo dependiente de IP3 y mediado por $PLC_{\beta 2}$, que conduce a la activación del canal del Ca^{2+} $TRPM_5$. Para los aminoácidos, los complejos heteroméricos de los receptores T1R1 y T1R3 transducen estímulos mediante el mismo mecanismo dependiente de $PLC_{\beta 2}/IP_3/TRPM_5$. Los gustos amargos son transducidos por medio de un conjunto distinto de receptores acoplados a la proteína G, los subtipos del receptor T2R. Los detalles de los receptores T2R no están tan bien establecidos; sin embargo, al parecer se asocian con la proteína G específica de las células gustativas gustducina, que no se encuentra en las células gustativas que expresan receptores para dulces o aminoácidos. No obstante, la despolarización acoplada con el estímulo para los gustos amargos se basa en el mismo mecanismo dependiente de $PLC_{\beta 2}/IP_3/TRPM_5$ para la transducción de gustos dulces y aminoácidos.

Codificación neural en el sistema gustativo

En el sistema gustativo la **codificación neural** se refiere a la manera en que la información acerca de la identidad, la concentración y el valor "hedónico" (agradable o aversivo) de las sustancias gustativas está representada en los patrones de potenciales de acción transmitidos hasta el encéfalo. Las neuronas del sistema gustativo (o en cualquier otro sistema sensitivo) podrían estar "moduladas" específicamente para responder con un cambio máximo en la actividad eléctrica a un único estímulo gustativo. Se considera que esta modulación descansa sobre la especificidad en el nivel de las células receptoras, y sobre el mantenimiento de canales separados para la transmisión de esta información desde la periferia hasta el encéfalo. Este tipo de esquema de codificación se denomina **código de línea marcada**, ya que se presume que las respuestas en células específicas corresponden a estímulos distintos. La expresión segregada de los receptores para las sustancias gustativas dulces, de aminoácidos y amargas en diferentes células gustativas (fig. 14-17) coincide con la codificación de líneas marcadas.

Los resultados de algunos experimentos de genética molecular en ratones concuerdan con un código de línea marcada. El apoyo inicial provino de estudios en los que en un grupo de ratones se inactivaron los genes que especifican los receptores heteroméricos para dulces y aminoácidos (T1R2 y T1R1). Estos ratones carecen de respuestas conductuales a una amplia gama de estímulos dulces y de aminoácidos, en función del gen que se inactivó. Además, los registros de la actividad eléctrica en ramas relevantes de los nervios craneales VII, IX o X mostraron que los potenciales de acción en respuesta a los estímulos dulces o de aminoácidos se perdían en paralelo con la mutación genética y el cambio conductual. Por último, estos déficit en la transducción y la percepción no se modificaron en una amplia gama de concentraciones, lo que indica que la especificidad molecular de cada receptor es muy rígida: los receptores restantes no pudieron responder, aun con altas concentraciones de estímulos dulces o de aminoácidos.

Estas observaciones sugieren que la transducción y la percepción de sustancias gustativas dulces y de aminoácidos dependen de líneas marcadas desde la periferia. Se probó que el gusto amargo es más difícil de analizar debido a la cantidad mayor de receptores T2R para amargo. Para superar este desafío, Charles Zuker, Nicholas Ryba y col. aprovecharon los aspectos compartidos del señalamiento intracelular para los gustos dulce, de aminoácidos y amargo (véase fig. 14-16). Así, si se inactivan los genes para el canal TRPM$_5$ o PLC$_{\beta 2}$, se produce la abolición de las respuestas conductuales y fisiológicas a los estímulos dulces, de aminoácidos y amargos, mientras se mantiene la percepción de los gustos salado y ácido (y las respuestas fisiológicas relacionadas) (fig. 14-17). Para evaluar si las células gustativas que expresan la familia de receptores T2R proporcionan una línea marcada para los gustos amargos, se volvió a expresar selectivamente PLC$_{\beta 2}$ en células gustativas que expresan T2R en un ratón mutante para PLC$_{\beta 2}$. Así, en estos ratones sólo las células gustativas que expresan normalmente el subgrupo T2R de células gustativas (que expresa en concordancia la mayor parte de los receptores T2R) pueden transducir ahora las señales gustativas. Si estas células proporcionaran una línea marcada para los gustos amargos, los ratones "rescatados" (esto es, los que expresan PLC$_{\beta 2}$ en células T2R) deberían recuperar sus respuestas perceptivas y fisiológicas al gusto amargo, pero no a los gustos dulces o de aminoácidos. En realidad, éste fue el resultado del experimento: se restablecieron hasta niveles normales las respuestas conductuales y fisiológicas a los gustos amargos, pero no a los gustos dulces o de aminoácidos (véase fig. 14-17). Evidentemente, la codificación del gusto para dulce, aminoácidos y amargo –juzgado por la percepción del gusto y la actividad neural relacionada en los nervios periféricos– refleja líneas marcadas establecidas por la identidad de las proteínas receptoras de gusto y los subgrupos de células gustativas que las expresan.

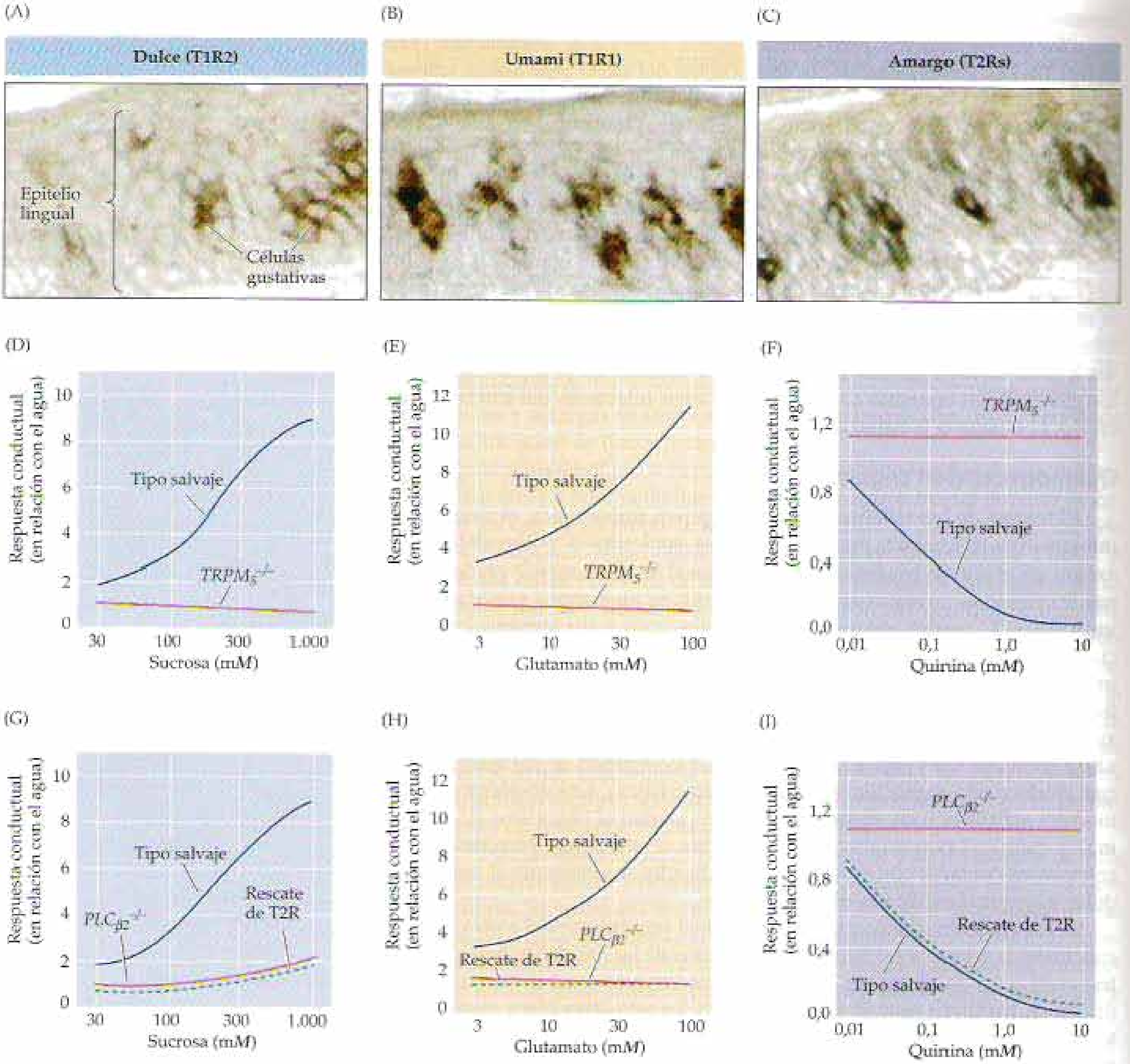
Estas observaciones apoyan la hipótesis de la línea marcada para los gustos primarios; sin embargo, no proporcionan una explicación completa del modo en que están representados los gustos primarios o complejos en patrones de actividad neural en las estaciones centrales del sistema gustativo (p. ej., el núcleo del tracto solitario, el tálamo o la corteza insular). En realidad, se sabe poco sobre la representación de la información gustativa en el SNC, ya sea a nivel de los registros de células individuales o en la representación de los gustos en un conjunto de neuronas en áreas relevantes del tronco del encéfalo, el tálamo o la corteza.

Quimiorrecepción trigeminal

El tercero de los sistemas quimiorreceptivos importantes, el sistema quimiosensitivo trigeminal, presenta neuronas nociceptivas polimodales y sus axones en el nervio trigeminal (nervio craneal V) y, en menor grado, neuronas nociceptivas cuyos axones se encuentran en los nervios glosofaríngeo y vago (IX y X) (véase apéndice A). Estas neuronas y sus terminaciones asociadas son activadas típicamente por sustancias químicas clasificadas como irritantes, entre las que se incluyen contaminantes del aire (dióxido de azufre), amoníaco (sales aromáticas), etanol (licor), ácido acético (vinagre), dióxido de carbono (en refrescos), mentol (en la sensación de varios inhalantes; véase recuadro A en cap. 9) y capsaicina (el compuesto de los ajíes picantes que produce una sensación quemante característica). Los nociceptores polimodales sensibles a las sustancias irritantes alertan al organismo de los estímulos químicos potencialmente nocivos que se ingirieron, respiraron o que entraron en contacto con el rostro, y están ligados íntimamente al sistema del dolor trigeminal explicado en el capítulo 9.

La información quimiosensitiva trigeminal proveniente del rostro, el cuero cabelludo, la córnea y las membranas mucosas de las cavidades oral y nasal se transmite a través de las tres ramas sensitivas mayores del nervio trigémino: oftálmica, maxilar y mandibular (fig. 14-18). La estructura diana central de estos axones aferentes es el componente espinal del núcleo trigeminal, que transmite información hasta el núcleo ventral posteromedial del tálamo y desde allí hasta la corteza somatosensitiva y otras áreas corticales que procesan la irritación y el dolor faciales (véase cap. 9).

Muchos compuestos clasificados como sustancias irritantes también pueden reconocerse como olores o gustos; sin embargo, las concentraciones umbral para la quimiosensación trigeminal son mucho mayores que las correspondientes al olfato o el gusto. Cuando se aplican compuestos que pueden ser irritantes a personas que perdieron su sentido del olfato, los umbrales perceptivos para estos compuestos son alrededor de 100 veces más altos que en los individuos normales que perciben los compuestos como olores (fig. 14-19). Hay diferencias similares para la identificación de sustancias químicas como gustos y no como sustancias irritantes. Así, el NaCl 0,1 *M* tiene gusto salado, pero el NaCl 1 *M* se percibe como una sustancia irritante. Otra sustancia irritante común es el eta-



nol. Cuando se lo coloca sobre la lengua a temperaturas moderadas y concentraciones altas, como al beber vodka puro, produce una sensación quemante.

La exposición a sustancias irritantes desencadena distintas respuestas fisiológicas mediadas por el sistema quimiosensitivo trigeminal. Entre ellas se incluyen un aumento de la salivación, vasodilatación, lagrimeo, secreción nasal, sudación, disminución de la frecuencia respiratoria y broncoconstricción. Consideremos, por ejemplo, la experiencia que sigue a la ingestión de capsaicina (véase recuadro A en cap. 9). Por lo general estas reacciones son protectoras, ya que diluyen el estímulo (lagrimeo, salivación, sudación) e impiden la inhalación o la ingestión de una cantidad mayor de la sustancia irritante.

Los receptores para las sustancias irritantes se encuentran fundamentalmente sobre las ramas terminales de las neuronas nociceptivas polimodales,

◀ **Fig. 14-17.** La especificidad de la codificación periférica del gusto apoya la hipótesis de la línea marcada. **A-C.** Los receptores para dulce (**A**), aminoácidos (**B**) y amargo (**C**) se expresan en diferentes subgrupos de células gustativas. D-E. El gen para el canal de $TRPM_5$ puede inactivarse o "noquearse" en ratones (*$TRPM_5^{-/-}$*) y se pueden medir las respuestas conductuales con una prueba de preferencia de gustos. Se presenta al ratón dos chorros para beber, uno con agua y el otro con una sustancia gustativa; se miden las respuestas conductuales como la frecuencias de lamidas de los dos chorros. Para los gustos agradables como el dulce (sucrosa; **D**) o el umami (glutamato, **E**), los ratones control lamen el chorro con la sustancia gustativa con mayor frecuencia y las concentraciones más altas de la sustancia conducen a un aumento de la respuesta (líneas azules). En los ratones *$TRPM_5^{-/-}$*-, esta respuesta conductual (esto es, una preferencia por la sustancia gustativa versus el agua) se elimina en todas las concentraciones (líneas rojas). **F.** Para una sustancia gustativa aversiva, como la quinina amarga, los ratones control prefieren el agua. Esta respuesta conductual –que inicialmente es baja– disminuye más con las concentraciones mayores de quinina (línea azul). La inactivación de *$TRPM_5^{-}$* también elimina esta respuesta conductual, independientemente de la concentración de la sustancia gustativa (línea roja). **G-I.** Cuando el gen PLCb2 es noqueado, se elimina la respuesta conductual a sucrosa (**G**), glutamato (**H**) y quinina (**I**) (líneas rojas). Cuando *$PLC_{\beta 2}$* se reexpresa sólo en las células gustativas que expresan T2R, no se recuperan las respuestas conductuales a sucrosa y glutamato (líneas verdes de puntos en **G** y **H**); sin embargo, la respuesta conductual a la quinina se recupera hasta niveles normales (compárense las líneas azul y verde de puntos en **I**). (Tomado de Zhang y col., 2003.)

como se describe para los sistemas termoalgésicos en el capítulo 9. Si bien estos receptores responden a muchos de los mismos estímulos como las neuronas receptoras olfatorias (p. ej., aldehídos, alcoholes), es probable que no se activen por el mismo mecanismo; por ejemplo, los receptores acoplados a la proteína G para las sustancias odoríferas se encuentran sólo en las neuronas receptoras olfatorias. Con excepción de la capsaicina y los estímulos ácidos, de los cuales ambos activan los canales iónicos selectivos para cationes, poco se sabe acerca de los mecanismos de transducción para las sustancias irritantes, o su procesamiento central.

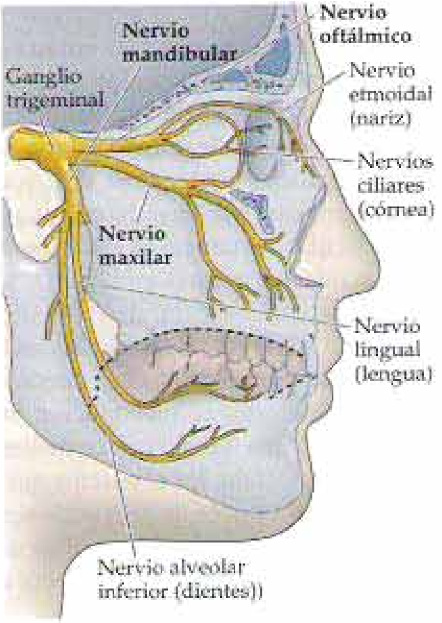
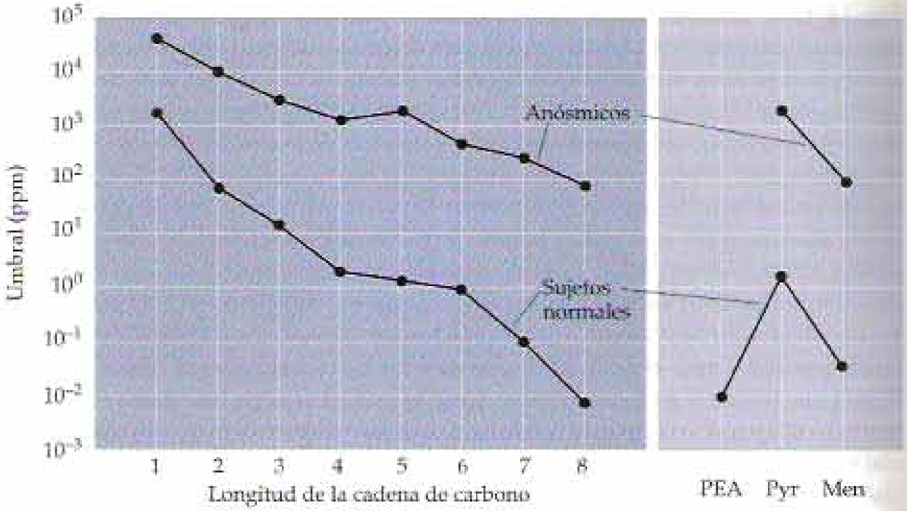


Fig. 14-18. Diagrama de las ramas del nervio trigémino que inervan las cavidades oral, nasal y ocular. Las estructuras quimiosensibles inervadas por cada rama trigeminal están indicadas entre paréntesis.

Fig. 14-19. Umbrales perceptivos en individuos anósmicos y normales para sustancias químicas orgánicas relacionadas. En los anósmicos, estas sustancias químicas sólo se detectan como irritantes en concentraciones relativamente altas (indicadas aquí en partes por millón, ppm); en los individuos normales, son detectadas inicialmente con concentraciones mucho más bajas como olores. Los números 1-8 son para los alcoholes alifáticos desde metanol hasta 1-octanol. Los umbrales perceptivos para tres sustancias irritantes comunes adicionales –alcohol feniletílico (PEA), piridina (Pyr) y mentol (Men)–, se muestran en el extremo derecho. (Tomado de Cometto-Muniz y Cain, 1990.)



Resumen

Todos los sentidos químicos: el olfato, el gusto y el sistema quimiosensitivo trigeminal, contribuyen a la percepción de las moléculas transmitidas por el aire o solubles provenientes de diversas fuentes. Los seres humanos y otros mamíferos confían en esta información para llevar a cabo comportamientos tan variados como la atracción, la evitación, la reproducción, la alimentación y evitar circunstancias que pueden ser peligrosas. Las neuronas receptoras en el epitelio olfatorio transducen los estímulos químicos en actividad neuronal por medio de la estimulación de receptores ligados a la proteína G; esta interacción conduce a niveles elevados de segundos mensajeros como cAMP, que por su parte abren canales selectivos de cationes. Estos hechos generan potenciales de receptor en la membrana de la neurona receptora olfatoria, y finalmente potenciales de acción en los axones aferentes de estas células. Por el contrario, las células receptoras del gusto utilizan distintos mecanismos para transducir estímulos químicos. Entre estos mecanismos se incluyen canales iónicos activados directamente por sales y aminoácidos, y receptores ligados a la proteína G que activan segundos mensajeros. Tanto en el olfato como en el gusto los patrones espacial y temporal de los potenciales de acción proporcionan información acerca de la identidad y la intensidad de los estímulos químicos. El sistema quimiosensitivo trigeminal responde a las sustancias irritantes por medio de mecanismos que no se conocen tan bien. Es evidente que cada uno de los casi 10.000 olores que reconocen los seres humanos (y una cantidad subdeterminada de gustos y moléculas irritantes) es codificado por la actividad de una población distinta de células receptoras en la nariz, la lengua y la cavidad oral. El olfato, el gusto y la quimiosensibilidad trigeminal son transmitidos y procesados por vías específicas en el sistema nervioso central. Las neuronas receptoras del sistema olfatorio se proyectan directamente hasta el bulbo olfatorio. En el sistema olfatorio, la información es transmitida centralmente por las células ganglionares sensitivas craneales hasta el núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo. En el sistema quimiosensitivo trigeminal, la información se transmite a través de proyecciones de las células del ganglio trigeminal hasta el núcleo trigeminal espinal en el tronco del encéfalo. Por su parte, cada una de estas estructuras se proyecta a muchos sitios en el encéfalo que procesan información quimiosensitiva de formas que dan origen a algunos de los placeres más sublimes que experimentan los seres humanos.

Lecturas adicionales

Revisiones

Buck, L. B. (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. Cell 100: 611-618.

Erickson, R. P. (1985) Definitions: A matter of taste. En *Taste, Olfaction, and the Central Nervous System*. D. W. Pfaff (ed.). New York: Rockefeller University Press, p. 129.

Herness, M. S. y T. A. Gilbertson (1999) Cellular mechanisms of taste transduction. Annu. Rev. Physiol. 61: 873-900.

Hildebrand, J. G. y G. M. Shepherd (1997) Mechanisms of olfactory discrimination: Converging evidence for common principles across phyla. Annu. Rev. Neurosci. 20: 595-631.

Kruger, L. y P. W. M Ntyh (1989) Gustatory and related chemosensory systems. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 7, *Integrated Systems of the CNS*, Part II. A. Björkland, T. Hökfelt and L. W. Swanson (eds.). New York: Elsevier Science, pp. 323-410.

Laurent, G. (1999) A systems perspective on early olfactory coding. Science 286: 723-728.

Lindemann, B. (1996) Taste reception. Physiol. Rev. 76: 719-766.

Menini, A. (1999) Calcium signaling and regulation in olfactory neurons. Curr. Opin. Neurobiol. 9: 419-426.

Yamamoto, T., T. Nagai, T. Shimura y Y. Yasoshima (1998) Roles of chemical mediators in the taste system. Jpn. J. Pharmacol. 76: 325-348.

Zutall, F. y T. Leinders-Zutall (2000) The cellular and molecular basis of odor adaptation. Chem. Senses 25: 473-481.

Artículos originales importantes

Adler, E., M. A. Hoon, K L Mueller, J. Chandrashekar, N. J. P. Ryba y C. S. Zucker (2000) A novel family of mammalian taste receptors. Cell 100: 693-702.

Astic, L. y D. Saucier (1986) Analysis of the topographical organization of olfactory epithelium projections in the rat. Brain Res. Bull. 16(4): 455-462.

Avanet, P. y B. Lindemann (1988) Amiloride blockable sodium currents in isolated taste receptor cells. J. Memb. Biol. 105: 245-255.

Buck, L. y R Axel (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. Cell 65: 175-187.

Caterina, M. J. y otros 8 (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288: 306-313.

Chaudhari, N., A. M. Landin y S. D. Roper (2000) A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. Nature Neurosci. 3: 113-119.

Graziadei, P. P. C. y G. A. Monti-Graziadei (1980) Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. J. Neurocitol 9: 145-162.

Kay, L. M. y G. Laurent (2000) Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. Nature Neurosci. 2: 1003-1009.

Malnic, B., J. Hirono, T. Sato y L. B. Buck (1999) Combinatorial receptor codes for odors. Cell 96: 713-723.

Mombaerts, R and 7 others (1996) Visualizing an olfactory sensory map. Cell 87: 675-686.

Nelson, G., M. A. Hoon, J. Chandrashekar, Y. Zhang, N. J. P. Ryba y C. S. Zuker (2001) Mammalian sweet taste receptors. Cell 106: 381-390.

Nelson, C. y otros 6. (2002) An aminoacid taste receptor. Nature 416: 199-202.

Rolls, E. T. y L. L. Baylis (1994) Gustatory, olfactory and visual convergence within primate orbitofrontal cortex. J. Neurosci. 14: 5437-5452.

Schiffman, S. S., E. Lockhead y F. W. Maes (1983) Amiloride reduces taste intensity of salts and sweeteners. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 6136-6140.

Vassar, R., S. K. Chao, R. Sitcheran, J. M. Nuñez, L. B. Vosshall y R Axel (1994) Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. Cell 79: 981-991.

Wong, G. T., K. S. Gannon y R. F. Margolskee (1996) Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. Nature 381: 796-800.

Zhang, Y. y otros 7. (2003) Coding of sweet, bitter, and umami tastes: Different receptor cells sharing similar signaling path ways. Cell 112: 293-301.

Zhao, G. Q. y otros 6 (2003) The receptors for mammalian sweet and umami taste. Cell 115: 255-266.

Libros

Barlow, H. B. y J. D. Mollon (1989) *The Senses*. Cambridge: Cambridge University Press. Chapters 17-19.

Doty, R L. (ed.) (1995) *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker.

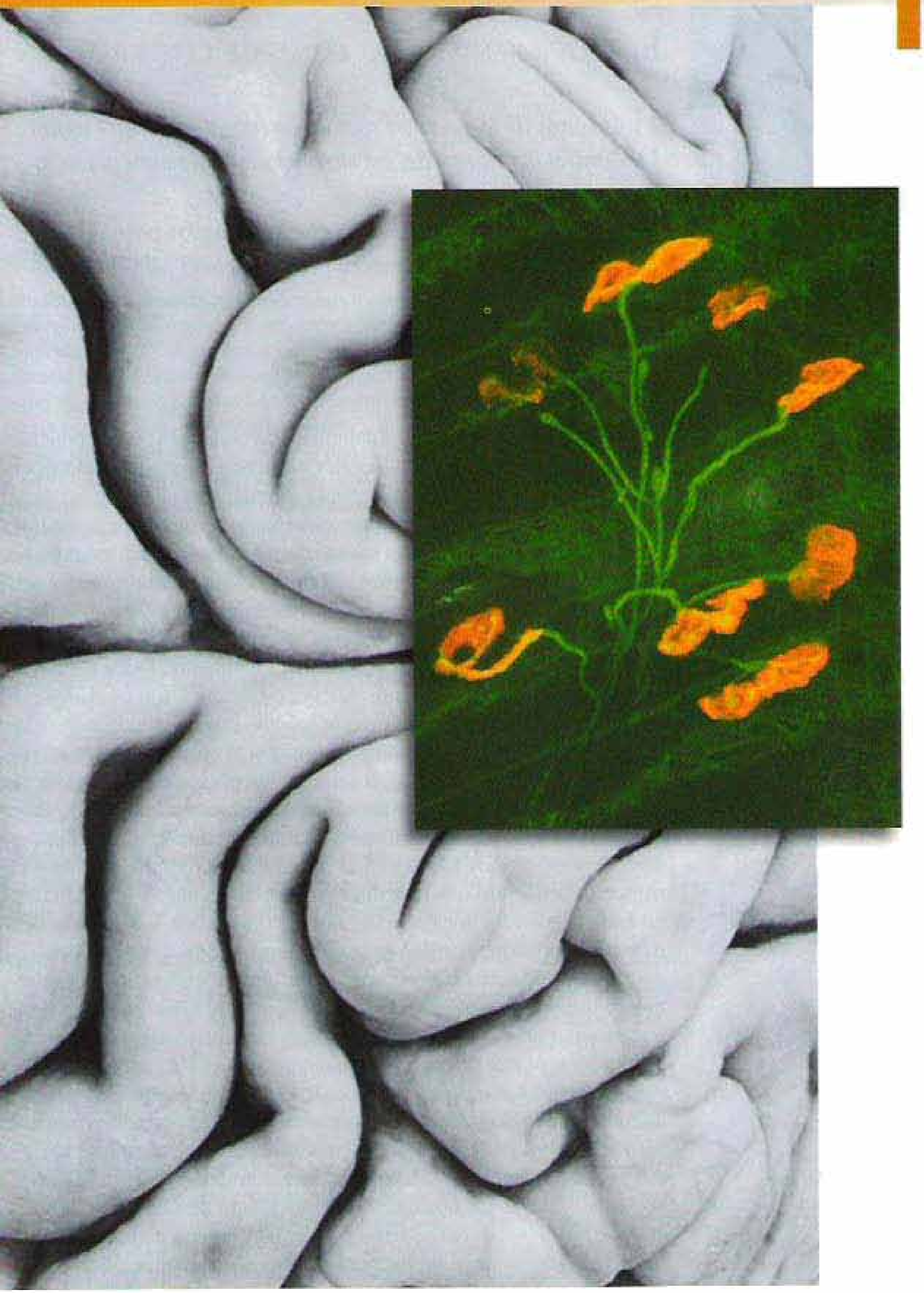
Farbman, A. I. (1992) *Cell Biology of Olfaction*. New York: Cambridge University Press.

Getchell, T. V., L. M. Bartoshuk, R L. Doty y J. B. Snow, (ed.) (1991) *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press.

Simon, S. A. y S. D. Roper (1993) *Mechanisms of Taste Transduction*. Boca Raton, FL: CRC Press.

El movimiento y su control central

III



UNIDAD III

EL MOVIMIENTO Y SU CONTROL CENTRAL

Microfotografía fluorescente que muestra axones motores (verde) y sinapsis neuromusculares (anaranjado) en ratones transgénicos programados mediante ingeniería genética para expresar proteínas fluorescentes. (Cortesía de Bill Znider y Jeff Lichtman.)

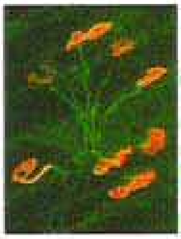
15 Circuitos de la neurona motora inferior y su control motor
16 Control del tronco del encéfalo y la médula espinal por la neurona motora superior
17 Modulación del movimiento por los ganglios basales
18 Modulación del movimiento por el cerebelo
19 Movimientos oculares e integración sensitivomotora
20 Sistema motor visceral

Los movimientos, sean voluntarios o involuntarios, son producidos por patrones espaciales y temporales de contracciones musculares orquestadas por el encéfalo y la médula espinal. El análisis de estos circuitos es fundamental para comprender tanto el comportamiento normal como la etiología de distintos trastornos neurológicos. En esta unidad se consideran el circuito del tronco del encéfalo y la médula espinal que hace posible los movimientos reflejos elementales, así como los circuitos que organizan los patrones intrincados de actividad neural responsables de actos motores más complejos. Finalmente, todos los movimientos producidos por la musculatura esquelética son iniciados por neuronas motoras "inferiores" en la médula espinal y el tronco del encéfalo que inervan directamente los músculos esqueléticos; la inervación de los músculos lisos viscerales está organizada en forma separada por las divisiones autónomas del sistema motor visceral.

Las neuronas motoras inferiores están controladas de manera directa por circuitos locales en el interior de la médula espinal y el tronco del encéfalo que coordinan grupos musculares individuales, y en forma indirecta por las neuronas motoras "superiores" en los centros superiores que regulan esos circuitos locales, que permiten y coordinan así secuencias complejas de movimientos. Son especialmente importantes los circuitos en los ganglios basales y el cerebelo, que regulan las neuronas motoras superiores; esto asegura que los movimientos se realicen con precisión espacial y temporal.

A menudo los trastornos específicos del movimiento significan el daño de una región encefálica particular. Por ejemplo, los trastornos neurodegenerativos de importancia clínica e intensamente estudiados, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, son el resultado de cambios patológicos en diferentes partes del sistema motor. Es esencial conocer los distintos niveles del control motor para comprender, diagnosticar y tratar estas enfermedades.

Capítulo 15



Circuitos de la neurona motora inferior y su control motor

Aspectos generales

La contracción del músculo esquelético (estriado) es iniciada por las neuronas motoras "inferiores" en la médula espinal y el tronco del encéfalo. Los cuerpos celulares de las neuronas inferiores se localizan en el asta ventral de la sustancia gris de la médula espinal y en los núcleos motores de los nervios craneales en el tronco del encéfalo. Estas neuronas (también llamadas neuronas motoras α) envían axones directamente a los músculos esqueléticos a través de las raíces ventrales y los nervios periféricos espinales, o de los nervios craneales en el tronco del encéfalo. Los patrones espacial y temporal de activación de las neuronas motoras inferiores están determinados sobre todo por circuitos locales que se encuentran en el interior de la médula espinal y el tronco del encéfalo. Las vías descendentes desde los centros superiores comprenden los axones de las neuronas motoras "superiores" y modulan la actividad de las neuronas motoras inferiores al influir en este circuito local. Los cuerpos celulares de las neuronas motoras superiores están ubicados en la corteza o en centros del tronco del encéfalo como el núcleo vestibular, el colículo superior y la formación reticular. En los casos típicos los cuerpos celulares de las neuronas motoras superiores hacen contacto con neuronas de los circuitos locales en el tronco del encéfalo y la médula espinal, los que a través de axones relativamente cortos, hacen contacto a su vez con las combinaciones apropiadas de neuronas motoras inferiores. Las neuronas de los circuitos locales también reciben aferencias directas desde neuronas sensitivas, así median reflejos sensitivomotores importantes que operan en el nivel del tronco del encéfalo y la médula espinal. Por lo tanto, las neuronas motoras inferiores constituyen la vía final común para la transmisión de la información neural desde distintas fuentes hasta los músculos esqueléticos.

Centros neurales responsables del movimiento

Los conjuntos neurales responsables del control del movimiento pueden dividirse en cuatro subsistemas distintos pero altamente interactivos; cada uno efectúa una contribución singular al control motor (fig. 15-1). El primero de estos subsistemas es el circuito local en el interior de la sustancia gris de la médula espinal y el circuito análogo en el tronco del encéfalo. Entre las células relevantes se incluyen las **neuronas motoras inferiores**, que envían sus axones fuera del tronco del encéfalo y la médula espinal para inervar los músculos esqueléticos de la cabeza y el cuerpo, respectivamente, y las **neuronas de circuito local**, que constituyen una fuente importante de las aferencias sinápticas a las neuronas motoras inferiores. Todas las órdenes para el movimiento, reflejo o voluntario, se transmiten finalmente a los músculos por la actividad de las neuronas motoras inferiores; por lo tanto, éstas compren-

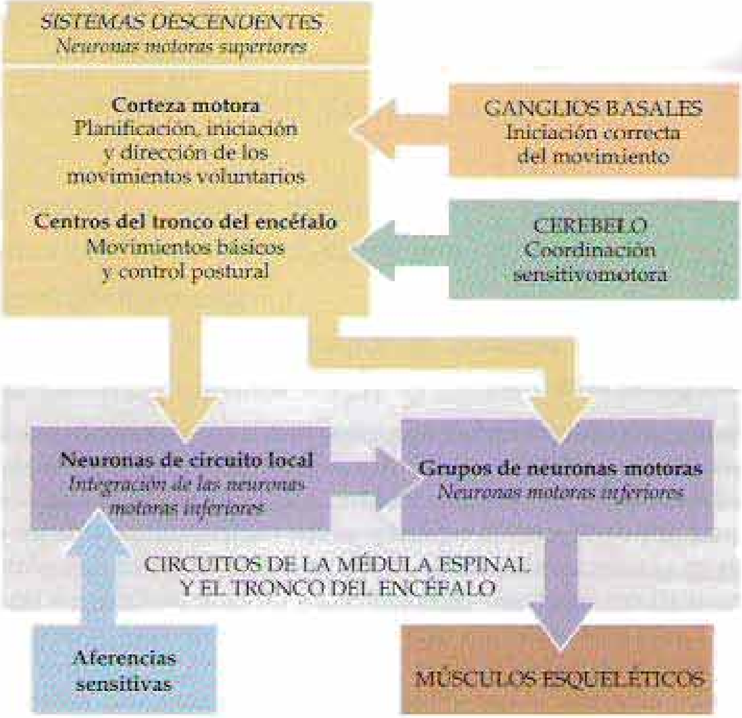

SISTEMAS DESCENDENTES
Neuronas motoras superiores
Corteza motora
Planificación, iniciación y dirección de los movimientos voluntarios
Centros del tronco del encéfalo
Movimientos básicos y control postural
GANGLIOS BASALES
Iniciación correcta del movimiento
CEREBELO
Coordinación sensitivomotora
Neuronas de circuito local
Integración de las neuronas motoras inferiores
Grupos de neuronas motoras
Neuronas motoras inferiores
CIRCUITOS DE LA MÉDULA ESPINAL Y EL TRONCO DEL ENCÉFALO
Aferencias sensitivas
MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

Fig. 15-1. Organización global de las estructuras neurales implicadas en el control del movimiento. Cuatro sistemas distintos: los circuitos locales de la médula espinal y del tronco del encéfalo, los sistemas moduladores descendentes, los ganglios basales y el cerebelo, efectúan contribuciones esenciales y distintas al control motor.

den, según las palabras del gran neurofisiólogo británico Charles Sherrington, la "vía final común" para el movimiento. Las neuronas de circuito local reciben aferencias sensitivas y proyecciones descendentes desde los centros superiores. Por lo tanto, los circuitos que forman brindan gran parte de la coordinación entre los diferentes grupos musculares, que es esencial para el movimiento organizado. Aun después de que la médula espinal se desconecta del encéfalo en un animal de experimentación, como un gato, una estimulación apropiada de los circuitos medulares locales produce movimientos involuntarios pero altamente coordinados de los miembros que se asemejan a la deambulación.

En el segundo subsistema se encuentran las **neuronas motoras superiores** cuyos cuerpos celulares se ubican en el tronco del encéfalo o la corteza cerebral, y sus axones descienden para hacer sinapsis con neuronas de circuito local, o más rara vez con las neuronas motoras inferiores en forma directa. Las vías desde las neuronas motoras superiores que nacen en la corteza son esenciales para la iniciación de los movimientos voluntarios y para las secuencias espaciotemporales complejas de los movimientos hábiles. En particular, las proyecciones descendentes desde áreas corticales en el lóbulo frontal, entre las que se incluyen el área 4 de Brodmann (la **corteza motora primaria**), la porción lateral del área 6 de Brodmann (la **corteza promotora lateral**) y la porción medial del área 6 (la **corteza premotora medial**) son esenciales para planificar, iniciar y dirigir las secuencias de los movimientos voluntarios. Las neuronas motoras superiores que se originan en el tronco del encéfalo son responsables de regular el tono muscular y orientar los ojos, la cabeza y el cuerpo en relación con la información vestibular, somática, auditiva y sensitiva visual. Por lo tanto, sus contribuciones son fundamentales para los movimientos básicos de navegación y para controlar la postura.

El tercero y el cuarto subsistemas son circuitos complejos con vías eferentes que no tienen acceso directo a las neuronas de circuito local ni a las neuronas motoras inferiores; en cambio, ejercen control sobre el movimiento mediante la regulación de la actividad de las neuronas motoras superiores. El tercero y más grande de estos subsistemas, el **cerebelo**, está localizado sobre la superficie dorsal de la protuberancia (véase cap. 1). Actúa a través de sus vías eferentes hacia las neuronas motoras superiores como un servomecanismo y detecta la diferencia o "error motor" entre el movimiento que se intentó y el que realmente se realizó (véase cap. 19). El cerebelo utiliza esta información acerca de las discrepancias para mediar las reducciones en tiempo real y a largo plazo en estos errores motores (esta última es una forma de aprendizaje motor). Como podría esperarse a partir de este relato, los pacientes con daño cerebeloso presentan errores persistentes en el movimiento. El cuarto subsistema, introducido en la profundidad del encéfalo anterior, está formado por un grupo de estructuras denominadas en conjunto **ganglios basales** (véase cap. 1). Éstos suprimen los movimientos no deseados y preparan (o "ceban") los circuitos de las neuronas motoras superiores para la iniciación de los movimientos. Los problemas asociados con los trastornos de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, atestiguan la importancia de este complejo en la iniciación de los movimientos voluntarios (véase cap. 17).

A pesar de que se han realizado muchos esfuerzos no hay aún un conocimiento completo de la secuencia de procesos que se producen desde el pensamiento volitivo hasta el movimiento. Sin embargo, el cuadro es más claro a nivel del control de los músculos en sí. Entonces, es apropiado comenzar con una explicación del comportamiento motor y considerar las relaciones anatómicas y fisiológicas entre las neuronas motoras inferiores y las fibras musculares que inervan.

Relaciones neurona motora-músculo

Mediante la inyección de grupos musculares individuales con marcadores visibles transportados por los axones de las neuronas motoras inferiores hasta los cuerpos celulares, es posible ver las neuronas motoras inferiores que inervan cada uno de los músculos esqueléticos del cuerpo en cortes histológicos de las astas ventrales de la médula espinal. Cada neurona motora inferior inerva las fibras musculares en el interior de un único músculo y todas las neuronas motoras que inervan un músculo (denominadas **grupo de neuronas motoras** para ese músculo) se reúnen en agrupaciones en forma de bastón que se encuentran paralelas al eje mayor de la médula espinal durante uno o más segmentos medulares (fig. 15-2).

Se observa una relación ordenada entre la localización de los grupos de neuronas motoras y los músculos que éstas inervan tanto en el sentido longitudinal de la médula espinal como en la dimensión mediolateral medular, disposición que realmente proporciona un mapa espacial de la musculatura del cuerpo. Por ejemplo, los grupos de neuronas motoras que inervan el brazo se localizan en el ensanchamiento cervical de la médula espinal y aquellos que inervan la pierna, en el ensanchamiento lumbar (véase cap. 1). El mapeo o la topografía de los grupos de neuronas motoras en sentido mediolateral se pueden apreciar en un corte transversal del ensanchamiento cervical (nivel ilustrado en la fig. 15-3). Así, las neuronas que inervan la musculatura axial (esto es, los músculos posturales del tronco) se localizan hacia la línea media en

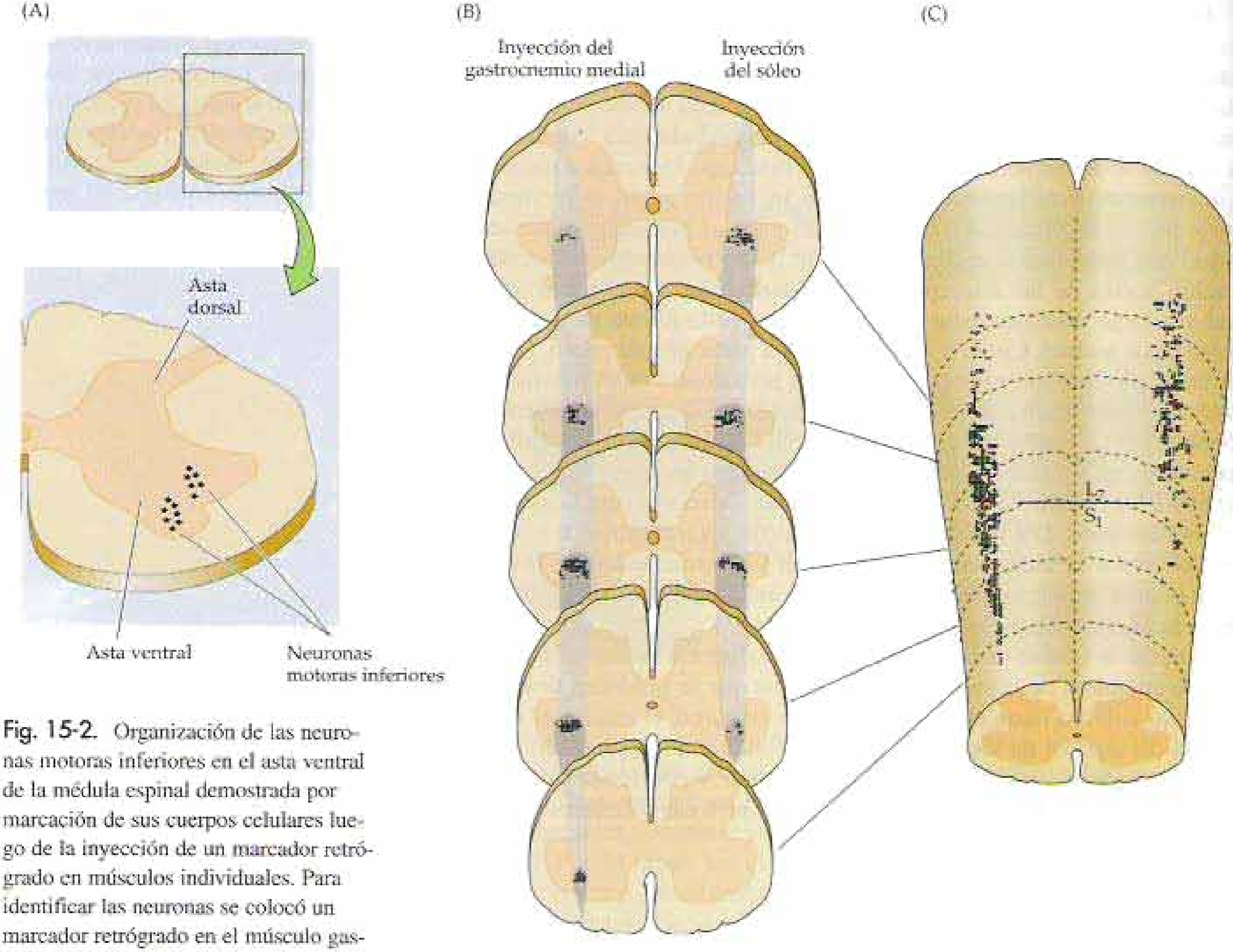


Fig. 15-2. Organización de las neuronas motoras inferiores en el asta ventral de la médula espinal demostrada por marcación de sus cuerpos celulares luego de la inyección de un marcador retrógrado en músculos individuales. Para identificar las neuronas se colocó un marcador retrógrado en el músculo gastrocnemio medial o sóleo del gato. **A.** Corte a través del nivel lumbar de la médula espinal que muestra la distribución de los cuerpos celulares marcados. Las neuronas motoras inferiores forman distintos agrupamientos (grupos motores) en el asta ventral. Los cortes transversales de la médula espinal (**B**) y la reconstrucción observada desde la superficie dorsal (**C**) muestran la distribución de las neuronas motoras que inervan los músculos esqueléticos individuales en ambos ejes de la médula espinal. La forma cilíndrica y la distribución característica de los diferentes grupos son especialmente evidentes en la vista dorsal de la médula reconstruida. Las líneas rayadas en **C** representan los segmentos medulares lumbares y sacros individuales. (Tomado de Burke y col. 1977.)

la médula espinal. Por fuera de estos grupos celulares se encuentran grupos de neuronas motoras que inervan músculos localizados progresivamente más afuera en el cuerpo. Las neuronas que inervan los músculos de los hombros (o la pelvis, si uno observara un corte similar en el ensanchamiento lumbar; véase fig. 15-2) constituyen el grupo más lateral siguiente, mientras que aquellas que inervan los músculos proximales del brazo (o la pierna) se localizan más lateralmente. Los grupos de neuronas motoras que inervan las porciones distales de las extremidades, los dedos de manos y pies, están más lejos de la línea media. Esta organización espacial brinda indicios acerca de las funciones de las vías de las neuronas motoras superiores descendentes descritas en el capítulo 16; algunas de éstas terminan primariamente en la región medial de la médula espinal, que está vinculada con los músculos posturales, mientras que otras vías terminan en forma más lateral, donde tienen acceso a las neuronas motoras inferiores que controlan los movimientos de las porciones distales de las extremidades, como los dedos de pies y manos.

En estos grupos neuronales se observan dos tipos de neuronas motoras inferiores. Las **neuronas motoras γ** inervan fibras musculares especializadas que, combinadas con las fibras nerviosas que las inervan, constituyen en rea-

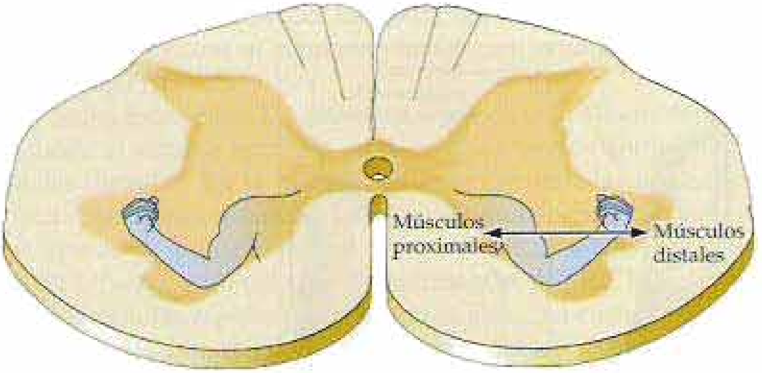


Fig. 15-3. Organización somatotópica de las neuronas motoras inferiores en un corte transversal del asta ventral a nivel cervical de la médula espinal. Las neuronas motoras alfa que inervan la musculatura axial se localizan en la línea media y las que inervan la musculatura distal, más lateralmente.

lidad receptores sensitivos denominados husos musculares (véase cap. 8). Estos últimos se introducen en cápsulas de tejido conectivo en el músculo y por lo tanto se los denomina fibras musculares intrafusales (*fusal* significa capsular). Las fibras musculares intrafusales también están inervadas por axones sensitivos que envían información hacia el encéfalo y la médula espinal acerca de la longitud y la tensión del músculo. La función de las neuronas motoras γ es regular esta aferencia sensitiva al colocar las fibras musculares intrafusales en una longitud apropiada (véase la próxima sección). El segundo tipo de neurona motora inferior, denominada **neuronas motoras α**, inerva las fibras musculares extrafusales, que son las fibras de músculo estriado que realmente generan las fuerzas necesarias para la postura y el movimiento.

Si bien la explicación siguiente se centra en las neuronas motoras inferiores de la médula espinal, hay grupos comparables de neuronas motoras responsables del control de los músculos de la cabeza y el cuello que se localizan en el tronco del encéfalo. Estas neuronas están distribuidas en los ocho núcleos motores de los nervios craneales en el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo (véase apéndice A). Estas neuronas de forma algo confusa pero muy apropiada también se denominan neuronas motoras inferiores.

La unidad motora

La mayoría de las fibras de músculo esquelético extrafusales maduras en los mamíferos está inervada sólo por una única neurona motora α. Como hay muchas más fibras musculares que neuronas motoras, los axones motores individuales se ramifican en el interior de los músculos para hacer sinapsis en muchas fibras diferentes que, en los casos típicos, se encuentran distribuidas en una zona relativamente amplia en el interior del músculo, quizá para asegurar que la fuerza contráctil de la unidad motora se propague de manera uniforme (fig. 15-4). Además, esta disposición reduce la posibilidad de que el daño de una o algunas neuronas motoras α altere significativamente la acción de un músculo. Dado que un potencial de acción generado por una neurona motora en general lleva a todas las fibras musculares que ésta contacta hasta el umbral, una sola neurona motora α y sus fibras musculares asociadas en conjunto constituyen la unidad de fuerza más pequeña que puede activarse para producir movimiento. También esta vez Sherrington fue el primero en reconocer esta relación fundamental entre una neurona motora α y las fibras musculares que inerva, para las que acuñó el término **unidad motora**.

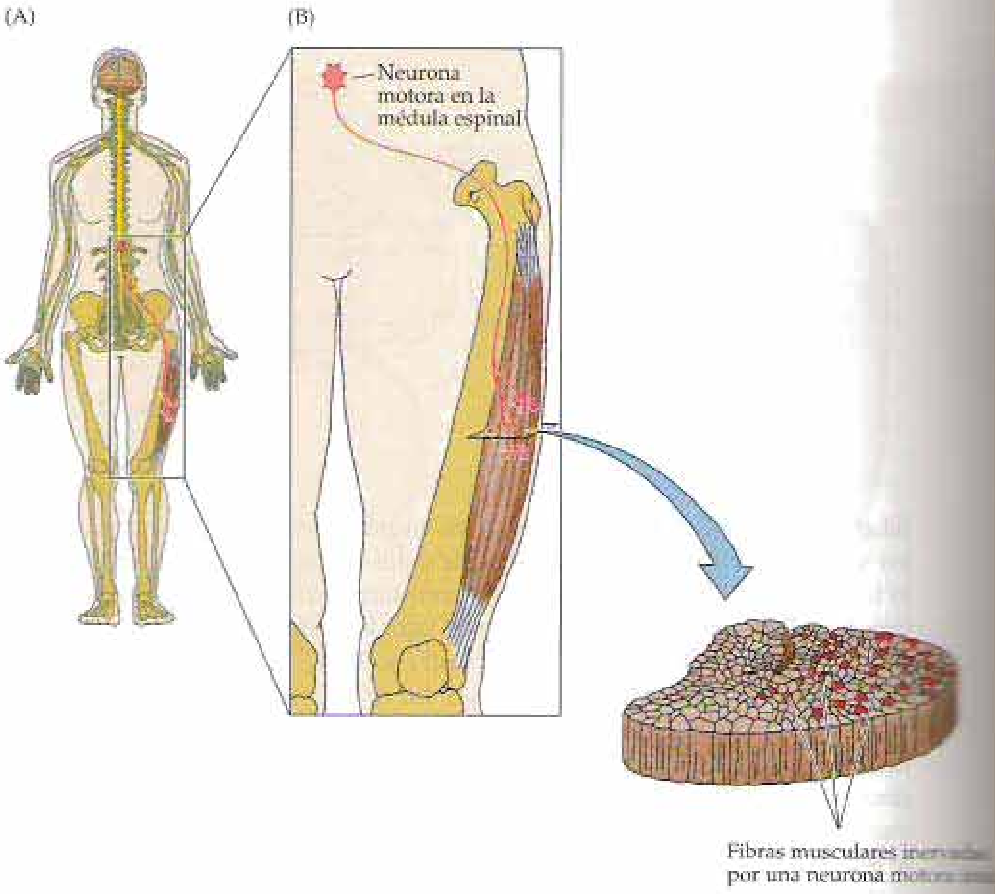
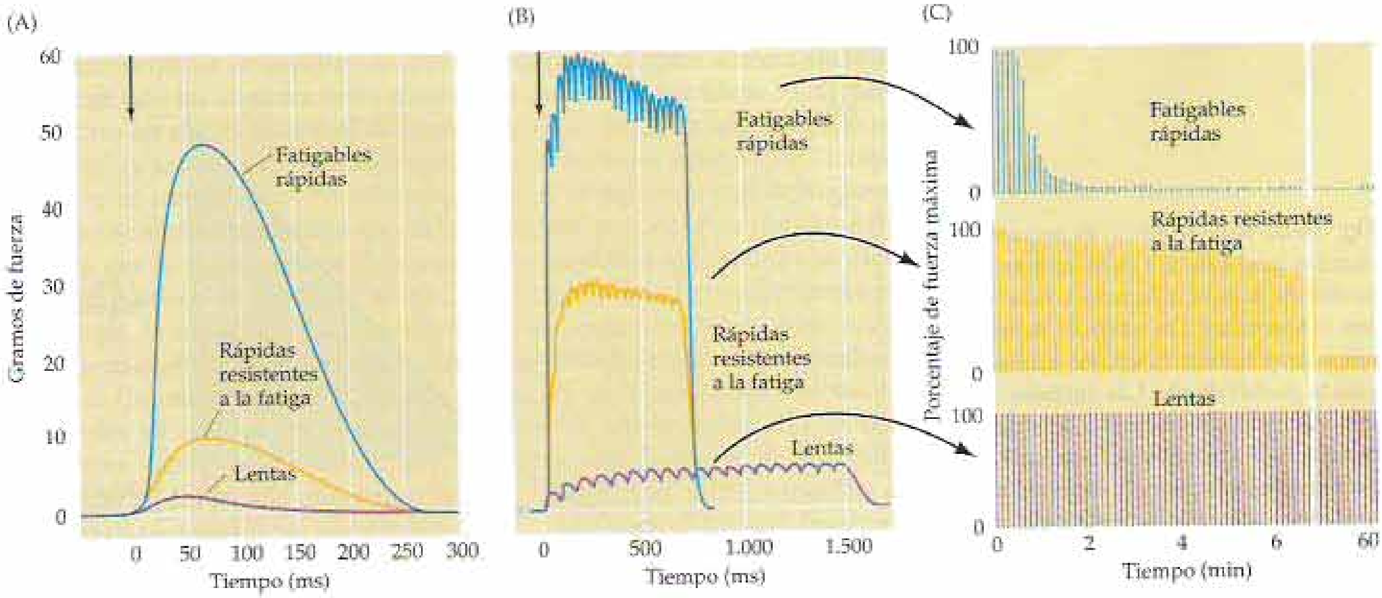


Fig. 15-4. Unidad motora. **A.** Diagrama que muestra una neurona motora inferior en la médula espinal y el recorrido de su axón hasta el músculo diana. **B.** Cada neurona motora hace sinapsis con numerosas fibras en el interior del músculo. La neurona motora y las fibras con las que hace contacto definen la unidad motora. El corte transversal a través del músculo muestra la distribución relativamente difusa de las fibras musculares (puntos rojos) con las que hace contacto la neurona motora.

Tanto las unidades motoras como las neuronas motoras α en sí varían en tamaño. Las neuronas motoras α pequeñas inervan relativamente pocas fibras musculares y forman unidades motoras que generan fuerzas pequeñas, mientras que las neuronas motoras grandes inervan unidades motoras más grandes y más poderosas. Las unidades motoras también difieren en los tipos de fibras musculares que inervan. En la mayoría de los músculos esqueléticos las unidades motoras más pequeñas comprenden fibras musculares "rojas" pequeñas que se contraen con lentitud y generan fuerzas relativamente pequeñas; no obstante debido a su rico contenido en mioglobina, sus abundantes mitocondrias y sus ricos lechos capilares, estas fibras rojas pequeñas son resistentes a la fatiga (estas unidades también están inervadas por neuronas motoras α relativamente pequeñas). Estas unidades pequeñas se denominan **unidades motoras lentas** y son especialmente importantes para las actividades que requieren una contracción muscular sostenida, como el mantenimiento de una postura erecta. Las neuronas motoras α más grandes inervan fibras musculares pálidas de mayor tamaño que generan más fuerza; sin embargo, estas últimas poseen escasas mitocondrias y por lo tanto se fatigan con facilidad. Estas unidades se denominan **unidades motoras fatigables rápidas** y son en especial importantes para esfuerzos breves, como correr o saltar. Una tercera clase de unidades motoras presenta propiedades que se ubican entre las de las otras dos. Estas **unidades motoras rápidas resistentes a la fatiga** tienen un tamaño intermedio y no son tan rápidas como las unidades motoras fatigables rápidas. Ellas generan alrededor del doble de fuerza que una unidad motora lenta y como su nombre lo indica, son sustancialmente más resistentes a la fatiga (fig. 15-5).

Estas distinciones entre los diferentes tipos de unidades motoras muestran de qué modo el sistema nervioso produce movimientos apropiados para circunstancias distintas. En la mayoría de los músculos, las unidades motoras lentas pequeñas tienen umbrales más bajos para la activación que las unidades más grandes y son tónicamente activas durante los actos motores que requieren un esfuerzo sostenido (p. ej., permanecer de pie). Los umbrales para las unidades motoras rápidas grandes sólo se alcanzan cuando se realizan movimientos rápidos que requieren gran fuerza, como saltar. Las diferencias funcionales entre las distintas clases de unidades motoras también explican algunas diferencias estructurales entre los grupos musculares. Por ejemplo, una unidad motora del sóleo (un músculo importante para la postura que está formado principalmente por unidades lentas pequeñas) tiene una relación de inervación promedio de 180 fibras musculares por cada neurona motora. Por el contrario, el gastrocnemio, un músculo formado tanto por unidades pequeñas como más grandes, tiene una relación de inervación de alrededor de 1.000-2.000 fibras musculares por neurona motora y puede generar las fuerzas necesarias para los cambios súbitos en la posición del cuerpo. Se presentan variaciones más sutiles en los atletas en diferentes regímenes de entrenamiento. Así, algunas biopsias musculares muestran que los velocistas tienen una proporción mayor de fibras pálidas poderosas pero fatigables con rapidez en los músculos de sus piernas que los maratonistas. Otras diferencias están relacionadas con las funciones altamente especializadas de músculos particulares. Por ejemplo, los ojos requieren movimientos precisos y rápidos pero poca fuerza; en consecuencia, las unidades motoras de los músculos extraoculares son muy pequeñas (con una relación de inervación promedio de sólo 3) y tienen una proporción muy alta de fibras musculares capaces de contraerse a velocidad muy alta.

Fig. 15-5. Comparación de la fuerza y la fatigabilidad de los tres tipos diferentes de unidades motoras. En cada caso la respuesta refleja la estimulación de una sola neurona motora. **A.** Cambio de la tensión en respuesta a potenciales de acción de neurona motora única. **B.** Tensión en respuesta a la estimulación repetitiva de las neuronas motoras. **C.** Respuesta a la estimulación repetitiva en un nivel que evoca una tensión máxima. El eje y representa la fuerza generada por cada estímulo. Obsérvense las frecuencias notablemente diferentes de fatiga. (Tomado de Burke y col., 1974.)



Regulación de la fuerza muscular

El aumento o la disminución de la cantidad de unidades motoras activas en cualquier momento dado modifican la cantidad de fuerza producida por un músculo. En la década de 1960, Elwood Henneman y col., en la Harvard Medical School, observaron que los aumentos progresivos en la tensión muscular podían estar originados en un incremento progresivo de la actividad de los axones que brindan aferencias al grupo relevante de neuronas motoras inferiores. Este incremento gradual en la tensión es resultado del reclutamiento de unidades motoras en un orden fijo de acuerdo con su tamaño. Al estimular nervios sensitivos o las vías motoras superiores que se proyectan hasta un grupo de neuronas motoras mientras se medían los cambios de tensión en el músculo, Henneman observó que en los animales de experimentación la estimulación sináptica débil sólo activaba las unidades motoras más pequeñas del grupo. Cuando el impulso sináptico aumenta, se reclutan neuronas motoras progresivamente más grandes que generan fuerzas más importantes al incrementarse la actividad sináptica que impulsa un grupo de neuronas motoras, en principio se reclutan unidades lentas de umbral bajo, luego rápidas resistentes a la fatiga y por último, con los niveles máximos de actividad, unidades fatigables rápidas. A partir de estos experimentos originales se hallaron pruebas para el reclutamiento ordenado de las unidades motoras en distintos movimientos voluntarios y reflejos. En consecuencia, esta relación sistemática se conoce como **principio del tamaño**.

En la figura 15-6 se muestra cómo opera el principio del tamaño para las unidades motoras del músculo gastrocnemio medial en el gato. Cuando el animal está quieto, la fuerza medida directamente desde el tendón muscular es sólo una fracción pequeña (alrededor del 5%) de la fuerza total que puede generar el músculo. La fuerza es proporcionada por las unidades motoras lentas, las que constituyen aproximadamente el 25% de las unidades motoras en este músculo. Cuando el gato comienza a caminar, se necesitan fuerzas más grandes: la actividad locomotora que varía desde la deambulación lenta hasta la carrera rápida necesita hasta un 25% de la capacidad de fuerza total del músculo. Esta necesidad adicional es cubierta por el reclutamiento de las unidades motoras rápidas resistentes a la fatiga. Sólo algunos movimientos co-

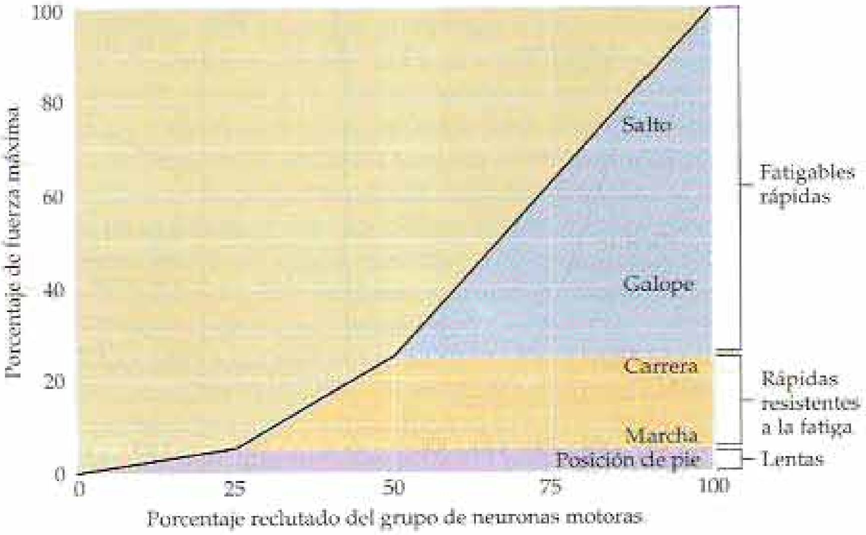


Fig. 15-6. Reclutamiento de neuronas motoras en el músculo gastrocnemio medial del gato en diferentes condiciones conductuales. Las unidades motoras lentas proporcionan la tensión necesaria para la postura de pie. Las unidades motoras rápidas resistentes a la fatiga brindan la fuerza adicional necesaria para la deambulación y la carrera. Las unidades motoras fatigables rápidas son reclutadas para las actividades más extenuantes, como el salto. (Tomado de Walmsley y col., 1978.)

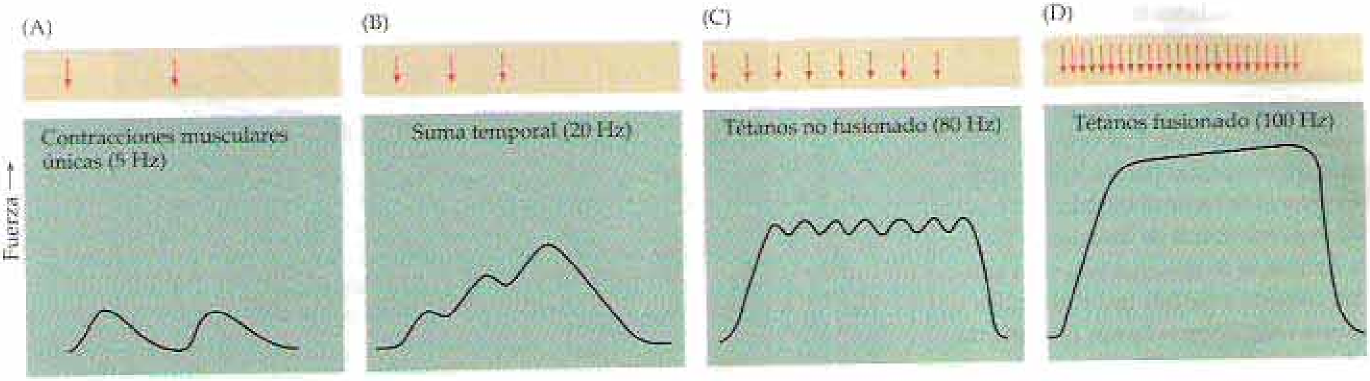


Fig. 15-7. Efecto de la frecuencia de estimulación sobre la tensión muscular. **A.** Con bajas frecuencias de estimulación, cada potencial de acción en la neurona motora produce una contracción aislada de las fibras musculares relacionadas. **B.** Con frecuencias más altas, las contracciones se suman para producir una fuerza mayor que la generada por las contracciones aisladas. **C.** Con una frecuencia aún mayor de estimulación, la fuerza producida es superior pero todavía se observan contracciones individuales. Esta respuesta se denomina tétanos no fusionado. **D.** En las frecuencias más altas de activación de las neuronas motoras, ya no se observan contracciones individuales (lo que se denomina tétanos fusionado).

mo el galope y el salto, realizados pocas veces y durante períodos breves, necesitan la potencia completa del músculo; estas demandas se cubren por el reclutamiento de las unidades motoras fatigables rápidas. Por lo tanto, el principio del tamaño brinda una solución sencilla al problema de la gradación de la fuerza muscular: la combinación de unidades motoras activadas por este reclutamiento ordenado se corresponde óptimamente con las propiedades fisiológicas de los tipos diferentes de unidades motoras con el rango de fuerzas necesarias para realizar varias tareas motoras.

La frecuencia de potenciales de acción generados por las neuronas motoras también contribuye con la regulación de la tensión muscular. El incremento de la fuerza que se desarrolla con una frecuencia de disparo aumentada refleja la suma de las contracciones musculares sucesivas: las fibras musculares son activadas por el potencial de acción siguiente antes de que se relaje por completo, y las fuerzas generadas por las contracciones superpuestas temporalmente se suman (fig. 15-7). Las frecuencias de descarga más bajas durante un movimiento voluntario son del orden de 8 por segundo (fig. 15-8). A medida que la frecuencia de descarga de las unidades individuales se eleva hasta un máximo de alrededor de 20-25 por segundo en el músculo que se estudia aquí, la cantidad de fuerza producida aumenta. Con las frecuencias de disparo más altas, las fibras musculares individuales están en un estado de "tétanos fusionado", o sea, la tensión producida en las unidades motoras individuales ya no tiene picos ni descensos que se correspondan con las contracciones individuales evocadas por los potenciales de acción de las neuronas motoras. En condiciones normales, la frecuencia de disparo máxima de las neuronas motoras es menor que la necesaria para el tétanos fusionado (véase fig. 15-8). Sin embargo, el disparo asincrónico de las neuronas motoras inferiores brinda un nivel constante de aferencias hacia el músculo, lo que produce la contracción de una cantidad relativamente constante de unidades

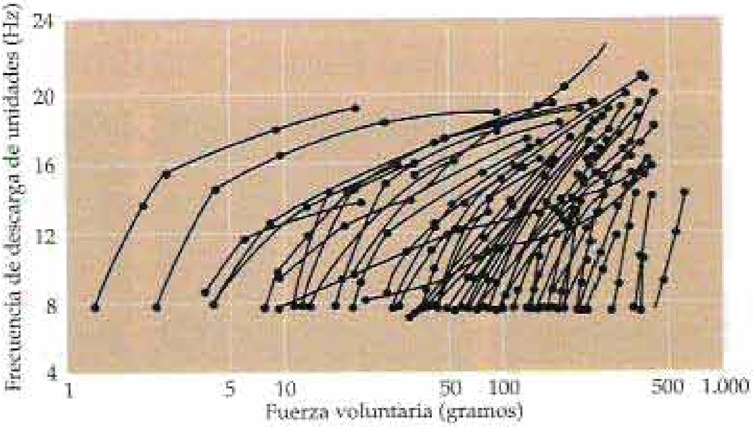


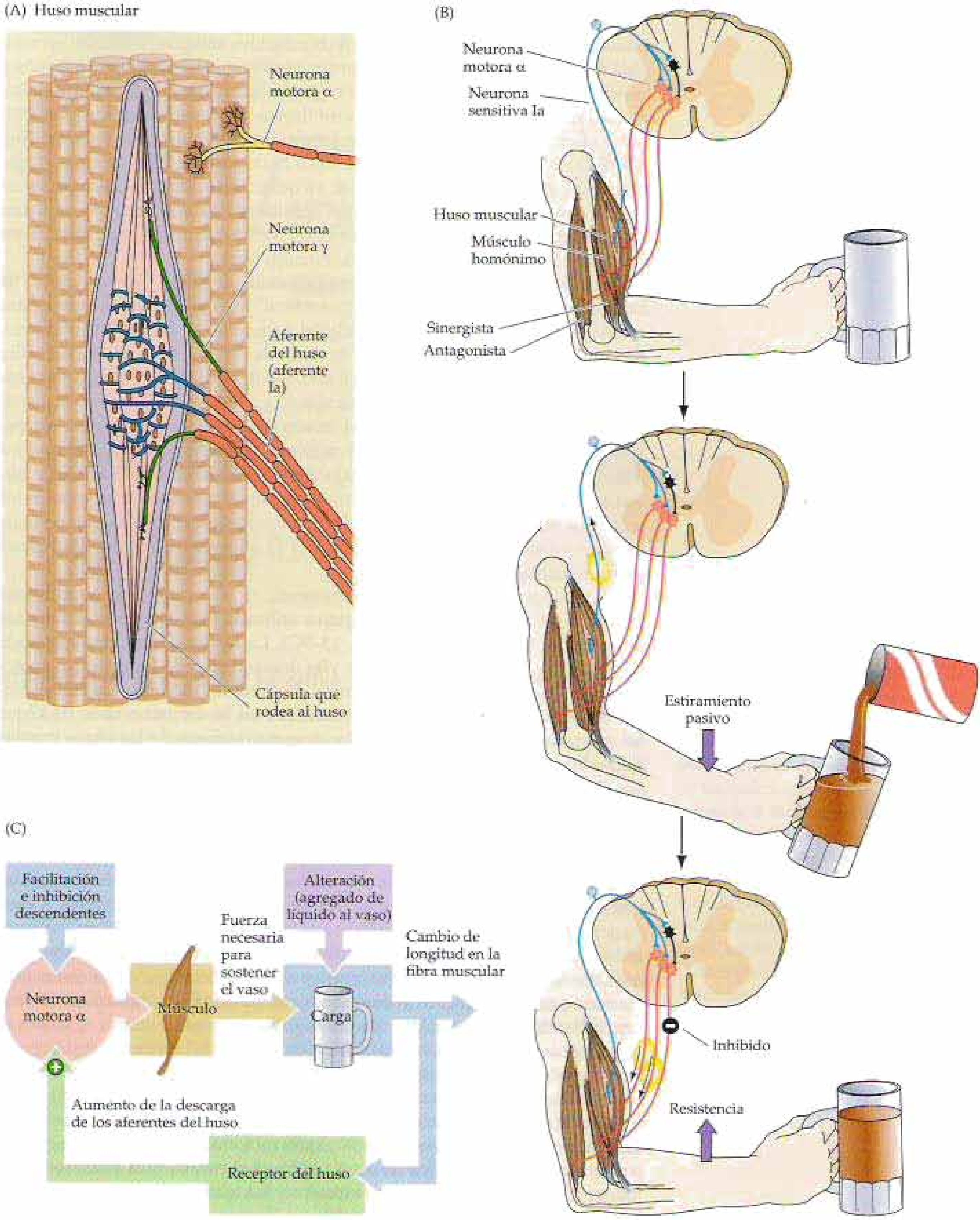
Fig. 15-8. Unidades motoras registradas por vía transcutánea en un músculo de la mano humana a medida que se aumenta progresivamente la cantidad de fuerza voluntaria producida. Las unidades motoras (representadas por las líneas entre los puntos) se reclutan inicialmente con una baja frecuencia de descarga (8 Hz); la frecuencia de descarga para cada unidad aumenta a medida que el individuo genera cada vez más fuerza. (Tomado de Monster y Chan, 1977.)

motoras y promedia las variaciones en la tensión debidas a contracciones y relajaciones de las unidades motoras individuales, lo que permite ejecutar los movimientos resultantes con mucha suavidad.

Circuito de la médula espinal que subyace a los reflejos de estiramiento muscular

El circuito local en el interior de la médula espinal media algunas acciones reflejas sensitivomotoras. El más sencillo de estos arcos reflejos comprende la respuesta al estiramiento muscular, que genera una retroalimentación excitadora directa a las neuronas motoras que inervan el músculo que se estiró (fig. 15-9). Como ya mencionamos, la señal sensitiva para el **reflejo de estiramiento** se origina en los **husos musculares**, los receptores sensitivos introducidos en el interior de la mayoría de los músculos (véase sección anterior y cap. 8). Los husos están compuestos por 8-10 fibras intrafusales dispuestas en paralelo con las fibras extrafusales que forman la mayor parte de la masa muscular (fig. 15-9A). Las fibras sensitivas de gran diámetro, denominadas aferentes Ia, se enrollan alrededor de la porción central del huso. Estos aferentes son los axones más grandes en los nervios periféricos y, dado que la velocidad de conducción de los potenciales de acción es una función directa del diámetro del axón (véanse caps. 2 y 3), median ajustes reflejos muy rápidos cuando el músculo se estira. El estiramiento impuesto sobre el músculo deforma las fibras musculares intrafusales, lo que a su vez inicia potenciales de acción al activar canales iónicos con puerta mecánica en los axones aferentes enrollados alrededor del huso. La rama de la neurona sensitiva que se proyecta hacia el encéfalo forma conexiones excitadoras monosinápticas con las neuronas mo-

Fig. 15-9. Circuito del reflejo de estiramiento. **A.** Diagrama del huso muscular, el receptor sensitivo que indica el reflejo de estiramiento. **B.** El estiramiento de un huso muscular conduce a un aumento de la actividad en los aferentes Ia y un incremento en la actividad de las neuronas motoras alfa que inervan el mismo músculo. Los aferentes Ia también excitan a las neuronas motoras que inervan los músculos sinergistas e inhiben las neuronas motoras que inervan a los antagonistas (véase también fig. 1-5). **C.** El reflejo de estiramiento opera como un circuito de retroalimentación negativa para regular la fuerza muscular.

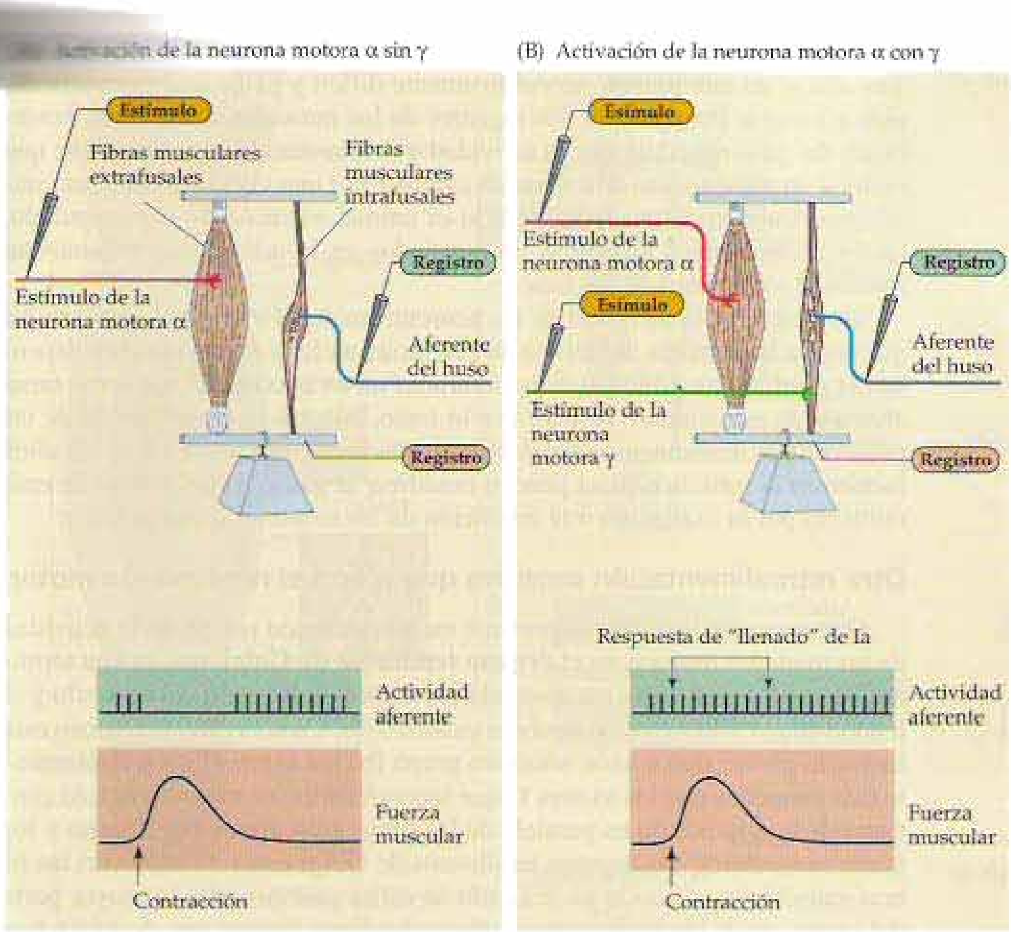

(A) Huso muscular
Neurona motora α
Neurona motora γ
Aferente del huso (aferente Ia)
Cápsula que rodea al huso
(B)
Neurona motora α
Neurona sensitiva Ia
Huso muscular
Músculo homónimo
Sinergista
Antagonista
Estiramiento pasivo
Inhibido
Resistencia
(C)
Facilitación e inhibición descendentes
Neurona motora α
Músculo
Fuerza necesaria para sostener el vaso
Alteración (agregado de líquido al vaso)
Carga
Cambio de longitud en la fibra muscular
Aumento de la descarga de los aferentes del huso
Receptor del huso

toras α en el asta ventral de la médula espinal que inervan el mismo músculo (homónimo) y por medio de neuronas de circuito local, forma conexiones inhibidoras con las neuronas motoras α de músculos antagónicos (heterónimos). Esta disposición es un ejemplo de lo que se denomina *inervación recíproca* y conduce a la contracción rápida del músculo estirado y la relajación simultánea del músculo antagonista. Todo esto lleva a respuestas especialmente rápidas y eficientes a los cambios en la longitud o la tensión en el músculo (fig. 15-9B). La vía excitadora desde un huso hasta las neuronas motoras α que inervan el mismo músculo es inusual, ya que es un reflejo monosináptico; en la mayoría de los casos, las neuronas sensitivas desde la periferia no hacen contacto con la neurona motora inferior en forma directa sino que ejercen sus efectos por medio de las neuronas de circuito local.

Este arco reflejo monosináptico se denomina de forma diversa reflejo "de estiramiento", "osteotendinoso" o "miotático" y es la base de las respuestas rotuliana, aquiliana, mandibular, bicipital o tricipital evaluadas en un examen neurológico de rutina. El golpe del martillo de reflejos sobre el tendón estira el músculo y excita así una descarga aferente de actividad en los axones sensitivos Ia que inervan los husos musculares. La descarga aferente es transmitida a las neuronas motoras α en el tronco del encéfalo o la médula espinal y retorna una descarga eferente al músculo (véase fig. 1-5). Dado que los músculos siempre se encuentran bajo cierto grado de estiramiento, este circuito reflejo normalmente es responsable del nivel constante de tensión en los músculos denominado **tono muscular**. Se desarrollan cambios del tono muscular en estados patológicos distintos y el examen de los reflejos tendinosos permite evaluar estas alteraciones.

En términos de principios de ingeniería, el arco reflejo de estiramiento es un asa de retroalimentación negativa utilizada para mantener la longitud muscular en un valor deseado (fig. 15-9C). La longitud muscular apropiada se especifica por la actividad de las vías descendentes de las neuronas motoras superiores que influyen en el grupo de neuronas motoras. Las desviaciones de la longitud deseada son detectadas por los husos musculares, dado que los incrementos o las disminuciones en el estiramiento de las fibras intrafusales alteran el nivel de actividad en los axones sensitivos que inervan los husos. Por su parte, estos cambios conducen a ajustes en la actividad de las neuronas motoras α, lo que retorna el músculo a la longitud deseada al contraer el músculo estirado y relajar el grupo muscular opuesto, y restablecer el nivel anterior de actividad de los husos.

Las neuronas motoras γ más pequeñas controlan las características funcionales de los husos musculares al modular su nivel de excitabilidad. Como ya describimos, cuando el músculo se estira, también se estira el huso y aumenta la frecuencia de descarga en las fibras aferentes. Sin embargo, cuando el músculo se acorta, la tensión del huso se alivia o "descarga" y, en consecuencia podría esperarse que los axones sensitivos que inervan el huso dejen de descargar durante la contracción. Sin embargo, se mantienen activos. Las neuronas motoras γ terminan sobre los polos contráctiles de las fibras intrafusales, y la activación de estas neuronas produce la contracción de las fibras intrafusales, que de esta forma mantiene la tensión sobre el centro (o la región ecuatorial) de las fibras intrafusales donde terminan los axones sensitivos. Por lo tanto, la activación simultánea de las neuronas motoras α y γ permite que los husos funcionen (o sea, envíen información hacia el encéfalo) en todas las longitudes musculares durante los movimientos y los ajustes posturales.


(A) Activación de la neurona motora α sin γ

(B) Activación de la neurona motora α con γ

Estímulo
Fibras musculares extrafusales
Fibras musculares intrafusales
Registro
Estímulo de la neurona motora α
Aferente del huso
Registro
Actividad aferente
Fuerza muscular
Contracción
Estímulo
Estímulo de la neurona motora α
Registro
Estímulo
Aferente del huso
Estímulo de la neurona motora γ
Registro
Respuesta de "llenado" de Ia
Actividad aferente
Fuerza muscular
Contracción

Fig. 15-10. Papel de la actividad de las neuronas motoras gamma en la regulación de las respuestas de los husos musculares. **A.** Cuando las neuronas motoras alfa se estimulan sin activación de las neuronas motoras gamma, la respuesta de la fibra Ia disminuye a medida que el músculo se contrae. **B.** Cuando se activan tanto las neuronas motoras alfa como las gamma, no hay disminución en la descarga de las fibras Ia durante el acortamiento muscular. Por lo tanto, las neuronas motoras gamma pueden regular la ganancia de los husos musculares de modo que puedan operar eficientemente en cualquier longitud del músculo madre. (Tomado de Hunt y Kuffler, 1951.)

Influencia de la actividad sensitiva sobre la conducta motora

El nivel de actividad de las neuronas motoras γ en general se denomina sesgo γ o ganancia, y puede ajustarse por las vías de las neuronas motoras superiores y circuitos reflejos locales. Cuanto mayor es la ganancia del reflejo de estiramiento, mayor es el cambio en la fuerza muscular que resulta de una cantidad dada de estiramiento aplicado a las fibras intrafusales. Si la ganancia del reflejo es alta, entonces una pequeña cantidad de estiramiento aplicada a las fibras intrafusales produce un aumento grande de la cantidad de neuronas motoras α reclutadas y en sus frecuencias de descarga; por su parte, esto conduce a un gran incremento en la cantidad de tensión producida por las fibras extrafusales. Si la ganancia es baja, se requiere un estiramiento mayor para generar la misma cantidad de tensión en las fibras musculares extrafusales. De hecho, la ganancia del reflejo de estiramiento se ajusta continuamente para cubrir requerimientos funcionales diferentes. Por ejemplo, cuando permanecemos de pie en un ómnibus en movimiento, la ganancia del reflejo de estiramiento puede ser aumentada por las vías de las neuronas motoras superiores para compensar las alteraciones variables que se desarrollan cuando el ómnibus se detiene y se pone en marcha o avanza con relativa suavidad. Durante los movimientos voluntarios, las neuronas motoras α y γ en general son activadas en forma simultánea por los centros superiores para impedir que los husos musculares sean descargados (fig. 15-10).

Además, el nivel de actividad de las neuronas motoras γ puede ser modulado en forma independiente de la actividad α si lo requiere el contexto de un movimiento. En general, el nivel de actividad basal de las neuronas mot γ es alto si un movimiento es relativamente difícil y exige una ejecución pida y precisa. Por ejemplo, los registros de los músculos de las patas po riores del gato muestran que la actividad γ es alta cuando el animal tiene realizar un movimiento difícil, como caminar por una viga estrecha. Las c diciones imprevisibles, como cuando el animal es recogido o manipula también conducen a aumentos pronunciados en la actividad γ y aumen mucho la reactividad de los husos.

Sin embargo, la actividad de las neuronas motoras γ no es el único fa que regula la ganancia del reflejo de estiramiento. Esta última también dep de del nivel de excitabilidad de las neuronas motoras α que sirven como r eferente de este circuito reflejo. Por lo tanto, además de la influencia de proyecciones descendentes de las neuronas motoras superiores, otros circu locales en la médula espinal pueden modificar la ganancia del reflejo de e ramiento por la excitación o la inhibición de las neuronas motoras α o γ.

Otra retroalimentación sensitiva que afecta el rendimiento mo

Otro receptor sensitivo importante en la regulación refleja de la activ de las unidades motoras es el **órgano tendinoso de Golgi**, que es una te nación nerviosa aferente encapsulada localizada en la unión del músculo tendón (fig. 15-11A; véase también cuadro 9-1). Cada órgano tendinoso inervado por un único axón sensitivo grupo Ib (los axones Ib son ligerar te más pequeños que los axones Ia que inervan los husos musculares). Al c trario de la disposición en paralelo de las fibras musculares extrafusales y husos musculares, los órganos tendinosos de Golgi están en serie con la bras musculares. Cuando un músculo se estira pasivamente, la mayor p del cambio en la longitud se desarrolla en las fibras musculares, dado que más elásticas que las fibrillas del tendón. Sin embargo, cuando un múscu contrae en forma activa, la fuerza actúa de manera directa sobre el tend conduce a un aumento en la tensión de las fibrillas de colágeno en el ór tendinoso y a la compresión de los receptores sensitivos interpuestos. En secuencia, los órganos tendinosos de Golgi son sensibles a los aumentos *tensión* muscular que surgen por la contracción muscular pero, al contrar los husos, son relativamente insensibles al *estiramiento pasivo* (fig. 15-1

Los axones Ib desde los órganos tendinosos de Golgi hacen contacto interneuronas inhibidoras en la médula espinal (denominadas interneur inhibidoras Ib) que hacen sinapsis, a su vez, con las neuronas motoras c inervan el mismo músculo. Por lo tanto, el circuito tendinoso de Golgi sistema de retroalimentación negativa que regula la tensión muscular; d nuye la activación de un músculo cuando se generan fuerzas excepcional te grandes y de esta forma protege al músculo. Este circuito reflejo tan opera con niveles reducidos de fuerza muscular para contrarrestar los pe ños cambios en la tensión muscular mediante el aumento o la disminució la inhibición de las neuronas motoras α. En estas condiciones, el sistema dinoso de Golgi tiende a mantener un nivel constante de fuerza, que co rresta los efectos que disminuyen la fuerza muscular (como la fatiga). E sumen, el sistema de husos musculares es un sistema de retroalimenta que controla y mantiene la *longitud* muscular, y entonces el sistema ten so de Golgi es un sistema de retroalimentación que controla y mantie *fuerza* muscular.

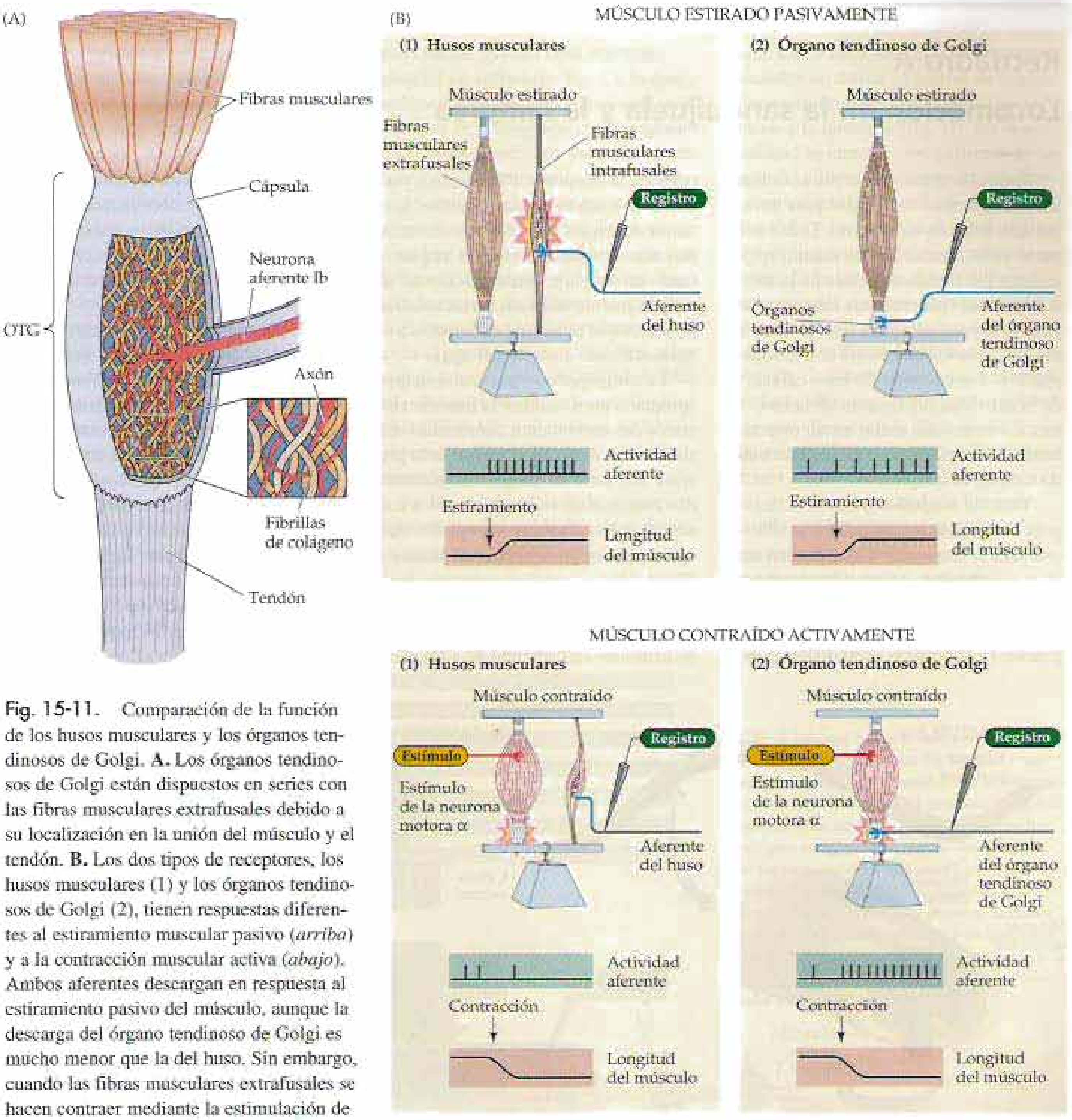

(A)
Fibras musculares
Cápsula
Neurona aferente Ib
OTG
Axón
Fibrillas de colágeno
Tendón
(B)
MÚSCULO ESTIRADO PASIVAMENTE
(1) Husos musculares
Músculo estirado
Fibras musculares extrafusales
Fibras musculares intrafusales
Registro
Aferente del huso
Actividad aferente
Estiramiento
Longitud del músculo
(2) Órgano tendinoso de Golgi
Músculo estirado
Registro
Órganos tendinosos de Golgi
Aferente del órgano tendinoso de Golgi
Actividad aferente
Estiramiento
Longitud del músculo
MÚSCULO CONTRAÍDO ACTIVAMENTE
(1) Husos musculares
Músculo contraído
Estímulo
Registro
Estímulo de la neurona motora α
Aferente del huso
Actividad aferente
Contracción
Longitud del músculo
(2) Órgano tendinoso de Golgi
Músculo contraído
Estímulo
Registro
Estímulo de la neurona motora α
Aferente del órgano tendinoso de Golgi
Actividad aferente
Contracción
Longitud del músculo

Fig. 15-11. Comparación de la función de los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi. **A.** Los órganos tendinosos de Golgi están dispuestos en series con las fibras musculares extrafusales debido a su localización en la unión del músculo y el tendón. **B.** Los dos tipos de receptores, los husos musculares (1) y los órganos tendinosos de Golgi (2), tienen respuestas diferentes al estiramiento muscular pasivo (*arriba*) y a la contracción muscular activa (*abajo*). Ambos aferentes descargan en respuesta al estiramiento pasivo del músculo, aunque la descarga del órgano tendinoso de Golgi es mucho menor que la del huso. Sin embargo, cuando las fibras musculares extrafusales se hacen contraer mediante la estimulación de sus neuronas motoras, el huso es descargado y por lo tanto queda silente, mientras que la frecuencia de disparo del órgano tendinoso de Golgi aumenta. (B, tomado de Patton, 1965.)

Recuadro A

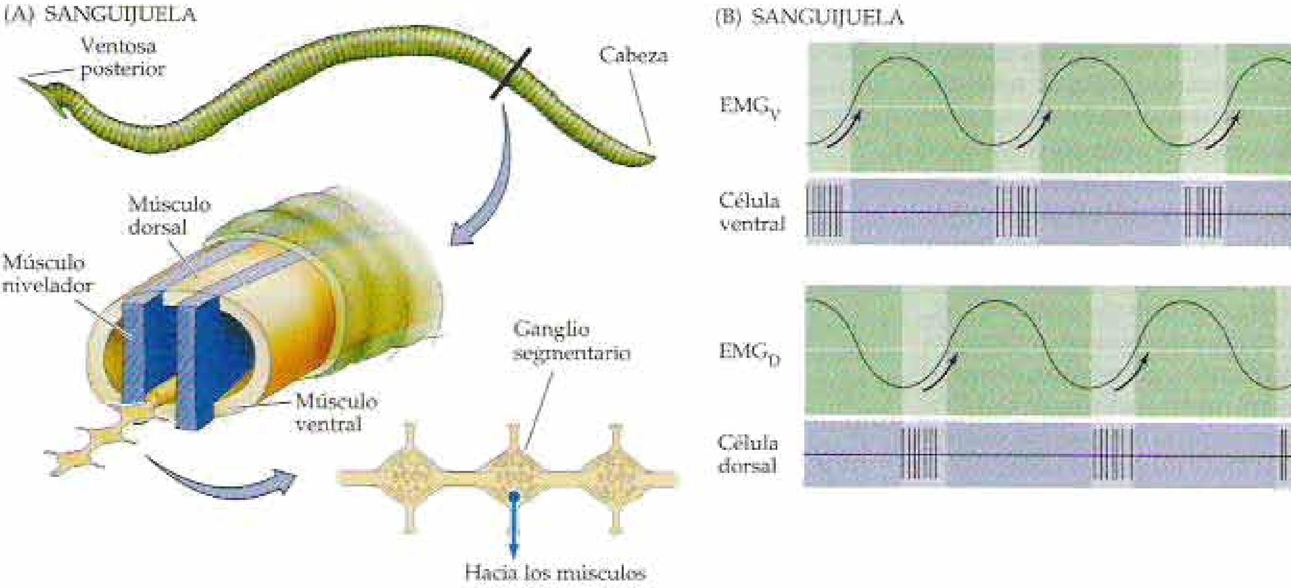
Locomoción en la sanguijuela y la lamprea

Todos los animales deben coordinar los movimientos corporales para navegar con éxito en su entorno. Todos los vertebrados, incluidos los mamíferos, utilizan los circuitos locales de la médula espinal (generadores centrales de patrones) para controlar los movimientos coordinados asociados con la locomoción. Sin embargo, la base celular de la actividad organizada de la locomoción se estudió mejor en un invertebrado, la sanguijuela, y en un vertebrado simple, la lamprea.

Tanto la sanguijuela como la lamprea carecen de los apéndices periféricos para la locomoción que poseen muchos vertebrados (extremidades, aletas o su equivalente). Además, sus cuerpos comprenden segmentos musculares repetidos (y elementos esqueléticos repetidos en la lamprea). Por lo tanto, para moverse a través del agua, ambos animales deben coordinar el movimiento de cada segmento. Lo logran orquestando un desplazamiento sinusoidal de cada segmento corporal en secuencia, de modo que el animal es impulsado hacia adelante a través del agua.

La sanguijuela es particularmente apropiada para estudiar la base de circuitos del movimiento coordinado. El sistema nervioso en la sanguijuela presenta una serie de ganglios segmentarios conectados, cada uno de ellos con neuronas motoras que inervan los músculos segmentarios correspondientes (fig. A). Estos ganglios segmentarios facilitan los estudios electrofisiológicos, porque hay una cantidad limitada de neuronas en cada uno de ellos y cada neurona tiene una identidad c
Por lo tanto, es posible reconoce
tudiar las neuronas de un animal
y se puede correlacionar su activ
eléctrica con los movimientos na
rios sinusoidales.

Un circuito generador central
patrones coordina este movimien
dulante. En la sanguijuela, el circ
nervioso relevante es un conjunto
neuronas sensitivas, interneurona
neuronas motoras repetidas en ca
ganglio segmentario que controla
cuencia local de contracción y re
ción en cada segmento de la mus
ra de la pared corporal (fig. B). L
neuronas sensitivas detectan el e
miento y la contracción de la par
poral asociados con los movimie
natatorios secuenciales. Las neur



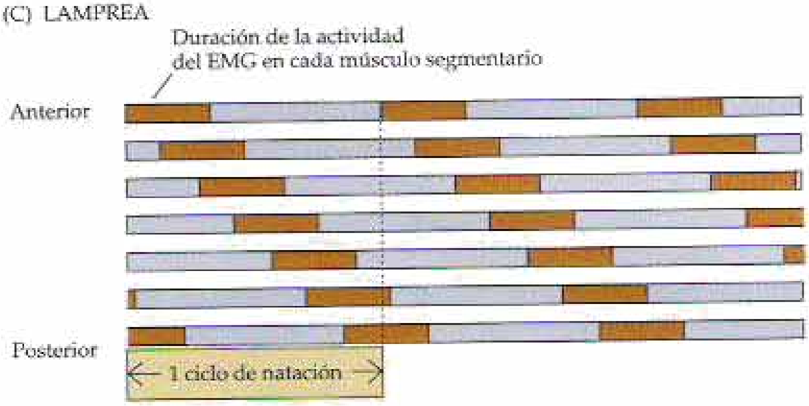
A. La sanguijuela se impulsa a través del agua mediante la contracción y la relajación secuenciales de la musculatura de la pared corporal de cada segmento. Los ganglios segmentarios de la línea media ventral coordinan la natación, y cada ganglio contiene una población de neuronas identificadas. **B.** Los registros eléctricos desde los músculos ventrales (EMGV) y dorsales (EMGD) en la sanguijuela y las neuronas motoras correspondientes muestran un patrón recíproco de excitación para los músculos dorsales y ventrales de un segmento dado.

motoras dorsales y ventrales en el circuito inervan a los músculos dorsales y ventrales, cuyas contracciones fásicas impulsan la sanguijuela hacia adelante. La información sensitiva y las señales de las neuronas motoras son coordinadas por interneuronas que descargan en forma rítmica, estableciendo patrones fásicos de actividad en las células dorsales y ventrales que conducen al movimiento sinusoidal. Distintas conductancias de membrana que median descargas periódicas de potenciales de acción supraliminales seguidas por períodos bien definidos de hiperpolarización establecen el ritmo natatorio intrínseco.

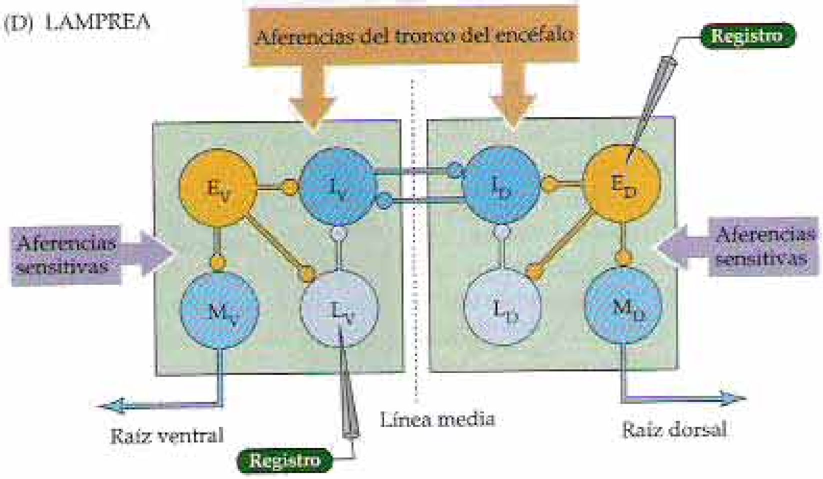
La lamprea, uno de los vertebrados más simples, se distingue por su musculatura claramente segmentada y por su falta de aletas bilaterales o de otros apéndices. Para moverse a través del agua contrae y relaja cada segmento muscular en secuencia (fig. C), lo que produce un movimiento sinusoidal, muy similar al de la sanguijuela. Nuevamente un generador central de patrones coordina este movimiento sinuosidal.

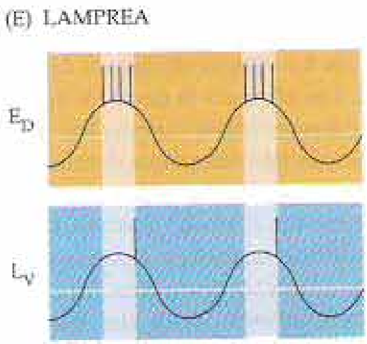
Al contrario de la sanguijuela con sus ganglios segmentarios, la lamprea posee una médula espinal continua que inerva sus segmentos musculares. La médula espinal de la lamprea es más simple que la de otros vertebrados y varias clases de neuronas identificadas ocupan posiciones estereotipadas. Otra vez, esta disposición ordenada facilita la identificación y el análisis de las neuronas que constituyen el circuito generador central de patrones.

En la médula espinal de la lamprea el patrón intrínseco de descarga de un conjunto de neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras interconectadas establece el patrón de contracciones musculares ondulantes que subyacen a la natación (fig. D). En la actualidad se conocen los patrones de conectividad entre las neuronas, los neurotransmisores que utilizan cada clase de célula y las propiedades fisiológicas de los elementos en el generador de patrones de la lamprea. Las diferentes neuronas del circuito descargan a un ritmo diferente, y controlan así los aspectos específicos del ciclo de natación (fig. E). Son particularmente importantes las conexiones inhibidoras recíprocas que atraviesan la línea media y coordinan el circuito generador de patrones a cada lado de la médula espinal. Así, este circuito de la lamprea brinda una base para comprender los circuitos que controlan la locomoción en vertebrados más complejos.



C. En la lamprea, como lo indica este diagrama, el patrón de actividad entre los segmentos también es altamente coordinado. **D.** Se investigaron en detalle los elementos del generador central de patrones en la lamprea, lo que proporciona una guía para comprender el circuito homólogo en las médulas espinales más complejas. **E.** Como sucede en la sanguijuela, los diferentes patrones de actividad eléctrica en las neuronas espinales de la lamprea (neuronas ED y LV en este ejemplo) se corresponden con distintos períodos en la secuencia de contracciones musculares relacionadas con el ciclo de natación.





(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

Locomoción en la sanguijuela y la lamprea

Estas observaciones sobre circuitos generadores de patrones para la locomoción en animales relativamente simples han estimulado estudios paralelos de mamíferos terrestres en los cuales los generadores centrales de patrones en la médula espinal también coordinan la locomoción. Si bien tiene detalles diferentes, la locomoción terrestre finalmente se basa en los movimientos secuenciales similares a los que impulsan a la sanguijuela y la lamprea a través de los ambientes acuáticos, y en las propiedades fisiológicas intrínsecas de las neuronas de la médula espinal que establecen el ritmo para el movimiento coordinado.

Bibliografía

GRILLNER, S., D. PARKER Y A. EL MANIRA (1998) Vertebrate locomotion: A lamprey perspective. Ann. N.Y. Acad. Sci. 860: 1-18.

MARDER, E. Y R. M. CALABRESE (1996) Principles of rhythmic motor pattern generation. Physiol. Rev. 76: 687-717.

STENT, G. S., W. B. KRISTAN, W. O. FRIESEN, C. A. ORT, M. POON Y R. M. CALABRESE (1978) Neural generation of the leech swimming movement. Science 200: 1348-1357.

Al igual que el sistema de los husos musculares, el sistema de los órganos tendinosos de Golgi no es un asa cerrada. Las interneuronas inhibidoras Ib también reciben aferencias sinápticas desde otras fuentes diversas, entre las que se incluyen los receptores cutáneos, los articulares, los husos musculares y las vías descendentes de las neuronas motoras superiores (fig. 15-12). En conjunto, estas aferencias regulan la reactividad de las interneuronas Ib a la actividad que surge en los órganos tendinosos de Golgi.

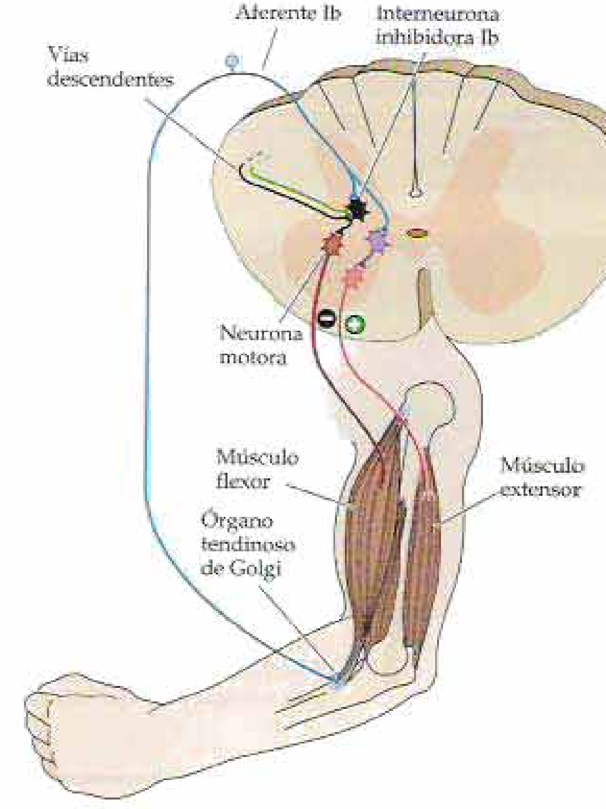


Fig. 15-12. Regulación por retroalimentación negativa de la tensión muscular por los órganos tendinosos de Golgi. Los aferentes Ib desde los órganos tendinosos hacen contacto con interneuronas inhibidoras que disminuyen la actividad de las neuronas motoras alfa que inervan el mismo músculo. Las interneuronas inhibidoras Ib también reciben aferencias desde otras fibras sensitivas, así como desde vías descendentes. Esta disposición impide que los músculos generen una tensión excesiva.

Vías reflejas de la flexión

Hasta ahora, la explicación se centró en los reflejos impulsados por receptores sensitivos que se localizan en el interior de los músculos o los tendones. Otro circuito reflejo media la retirada de una extremidad de un estímulo doloroso, como un pinchazo o el calor de una llama. Al contrario de lo que podría imaginarse dada la velocidad con la que podemos retirarnos de un estímulo doloroso, este **reflejo de flexión** comprende varias conexiones sinápticas (fig. 15-13). Como resultado de la actividad de este circuito, la estimulación de las fibras sensitivas nociceptivas conduce a la retirada de la extremidad de la fuente de dolor por la excitación de los músculos flexores homolaterales y la inhibición recíproca de los músculos extensores homolaterales. La flexión de la extremidad estimulada se acompaña por una reacción opuesta en la extremidad contralateral (os ea, los músculos extensores contralaterales se excitan mientras que los flexores se inhiben). Este **reflejo de extensión cruzada** brinda soporte postural durante la retirada de la extremidad afectada de un estímulo doloroso.

Al igual que las otras vías reflejas, las neuronas de circuito local en la vía del reflejo de flexión reciben aferencias convergentes desde fuentes diversas en las que se incluyen otras interneuronas medulares y vías de las neuronas motoras superiores. Si bien la importancia funcional de este patrón complejo de conectividad es dudosa, los cambios en las características del reflejo luego del daño de las vías descendentes proporcionan un indicio. En condiciones normales se necesita un estímulo nocivo para evocar el reflejo de flexión; sin embargo, luego del daño de las vías descendentes, otros tipos de estimulación, como la compresión de una extremidad, a veces pueden producir la misma respuesta. Esta observación sugiere que las proyecciones descendentes a la médula espinal modulan la reactividad del circuito local a distintas aferencias sensitivas.

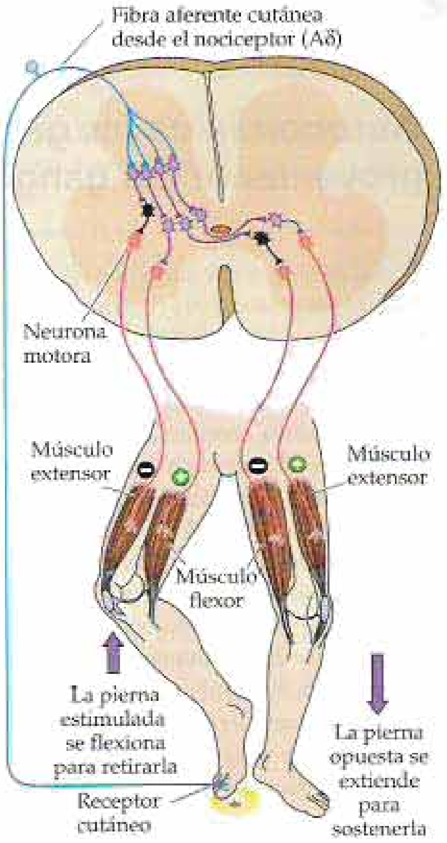

Fibra aferente cutánea desde el nociceptor (Aδ)
Neurona motora
Músculo extensor
Músculo extensor
Músculo flexor
La pierna estimulada se flexiona para retirarla
Receptor cutáneo
La pierna opuesta se extiende para sostenerla

Fig. 15-13. Circuito de la médula espinal responsable del reflejo de flexión. La estimulación de los receptores cutáneos en el pie (en este ejemplo al pisar una tachuela) conduce a la activación de los circuitos locales de la médula espinal que retiran (flexionan) la extremidad estimulada y extienden la otra para proporcionar un soporte compensatorio.

Circuito de la médula espinal y locomoción

La contribución del circuito local al control motor no está limitada, por supuesto, a las respuestas reflejas a las aferencias sensitivas. En algunos estudios de movimientos rítmicos, como la locomoción y la natación, en modelos animales (recuadro A) se demostró que los circuitos locales de la médula espinal denominados generadores centrales de patrones son totalmente capaces de controlar el momento oportuno y la coordinación de esos patrones complejos de movimiento y ajustarlos en respuesta a circunstancias alteradas (recuadro B).

Un buen ejemplo es la locomoción (caminar, correr, etc.). El movimiento de una sola extremidad durante la locomoción puede considerarse un ciclo que implica dos fases: una *fase de posición de pie*, durante la cual la extremidad se extiende y se coloca en contacto con el piso para impulsar a los seres humanos u otros bípedos hacia adelante y una *fase de balanceo*, durante la cual la extremidad se flexiona para abandonar el suelo y luego se lleva hacia adelante para comenzar la fase de posición de pie siguiente(fig. 15-14A). Los incrementos en la velocidad de locomoción reducen la cantidad de tiempo que lleva completar un ciclo, y la mayor parte del cambio en el tiempo del ciclo se debe a un acortamiento de la fase de posición de pie; la fase de balanceo todavía es relativamente constante en una gama amplia de velocidades motoras.

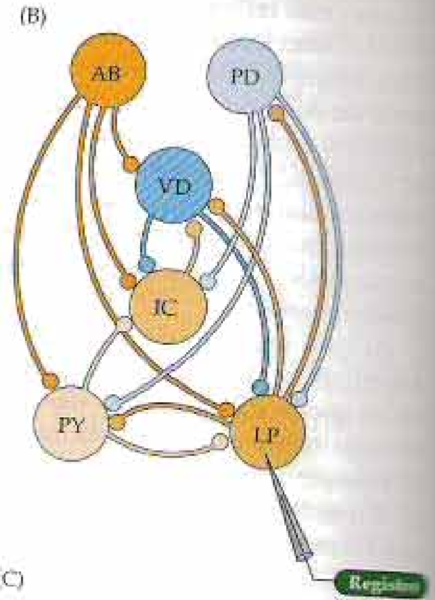
En los cuadrúpedos los cambios en la velocidad de locomoción también se acompañan por variaciones en la secuencia de los movimientos de las ex-

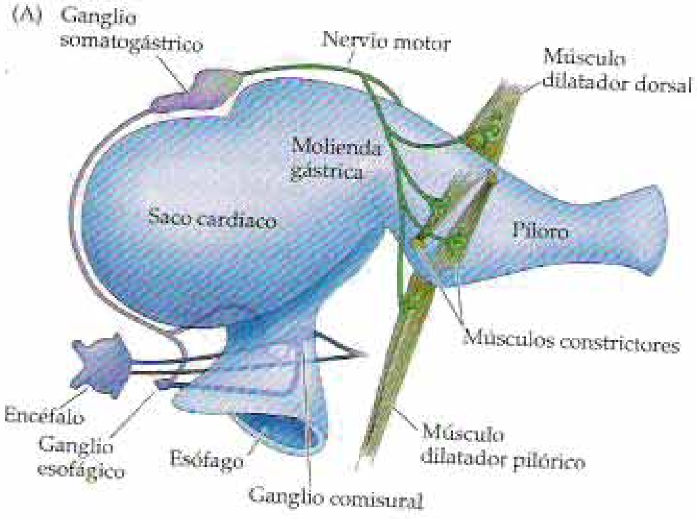
Recuadro B

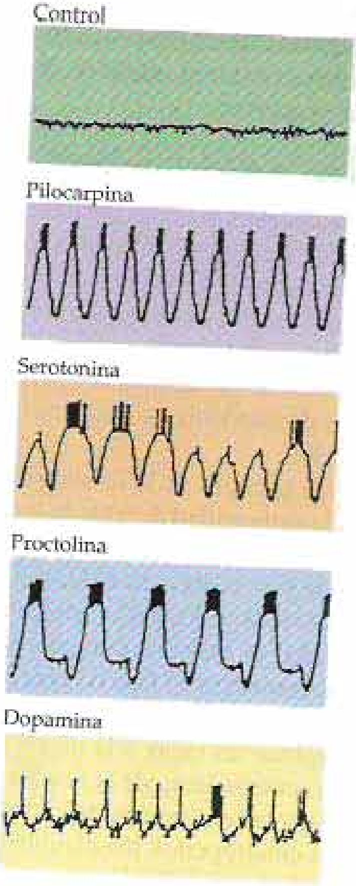
Autonomía de los generadores centrales de patrones: evidencia proveniente del ganglio somatogástrico de la langosta

Un principio que surgió de los estudios de los generadores centrales de patrones es que los patrones rítmicos de descargas producen respuestas motoras complejas sin necesidad de una estimulación sensitiva continua. Un buen ejemplo es el comportamiento mediado por un grupo pequeño de células nerviosas en las langostas y otros crustáceos llamado ganglio estomatogástrico que controla los músculos del intestino (fig. A). Tal vez este conjunto de 30 neuronas motoras e interneuronas de la langosta sea el circuito nervioso conocido mejor caracterizado. De las 30 células, algunos subgrupos definidos son esenciales para dos tipos de movimientos rítmicos distintos: los movimientos de molienda gástrica que median la trituración del alimento por los "dientes" en el intestino anterior de la langosta y los movimientos pilóricos que impulsan el alimento en el intestino posterior. Los patrones de descarga fásica de las neuronas motoras y las interneuronas del ganglio estomatogástrico están correlacionados en forma directa con estos dos movimientos rítmicos. En la actualidad, se identificó cada una de las células relevantes sobre la base de su posición en el ganglio, y se caracterizaron sus propiedades electrofisiológicas y neurofarmacológicas (figs. B y C).

La actividad en patrones en las neuronas motoras y las interneuronas del ganglio sólo comienza si los ganglios







A. Localización del ganglio estomatogástrico de la langosta en relación con el intestino.
B. Subgrupo de neuronas identificadas en el ganglio estomatogástrico que genera la actividad de molienda gástrica y la actividad pilórica. Las abreviaturas indican las neuronas identificadas individuales, todas las cuales se proyectan hacia diferentes músculos pilóricos (excepto la neurona AB, que es una interneurona).
C. Registro desde una de las neuronas, la neurona pilórica lateral o LP, que en este circuito muestra los diferentes patrones de actividad producidos por varios neuromoduladores que se cree están involucrados en las interacciones sinápticas normales en este ganglio.

sensitivos que se originan en otros ganglios brindan las aferencias moduladoras apropiadas. En función de la actividad de los axones sensitivos, los conjuntos neuronales en el ganglio estomatogástrico producen uno de varios patrones de descarga rítmica característicos. Sin embargo, una vez activadas, las propiedades intrínsecas de membrana de las células identificadas en el interior del conjunto sostienen el ritmo del circuito en ausencia de aferencias sensitivas adicionales.

Otra característica clave que surgió de esta investigación es que las mismas neuronas pueden participar en diferentes actividades motoras programadas, según lo exija la demanda. Por ejemplo, el subgrupo de neuronas que producen actividad de molienda gástrica se superpone al que genera la actividad pilórica. Este uso económico de subgrupos neuronales aún no se describió en los generadores centrales de patrones de los mamíferos, pero parece probable que sea una característica de todos estos circuitos.

Bibliografía

HARTLINE, D. K. Y D. M. MAYNARD (1975) Motor patterns in the stomatogatric ganglion of the lobster, *Panulirus argus*. J. Exp. Biol. 62: 405-420.

MARDER, E. Y R. M. CALABRESE (1996) Principles of rhythmic motor pattern generation. Physiol. Rev. 76: 687-717.

SELVERSTON, A. L., D. F. RUSSELL Y J. P. MILLER (1976) The stomatogastric nervous system: Structure and function of a small neural network. Progress in Neurobiology 7: 215-290.

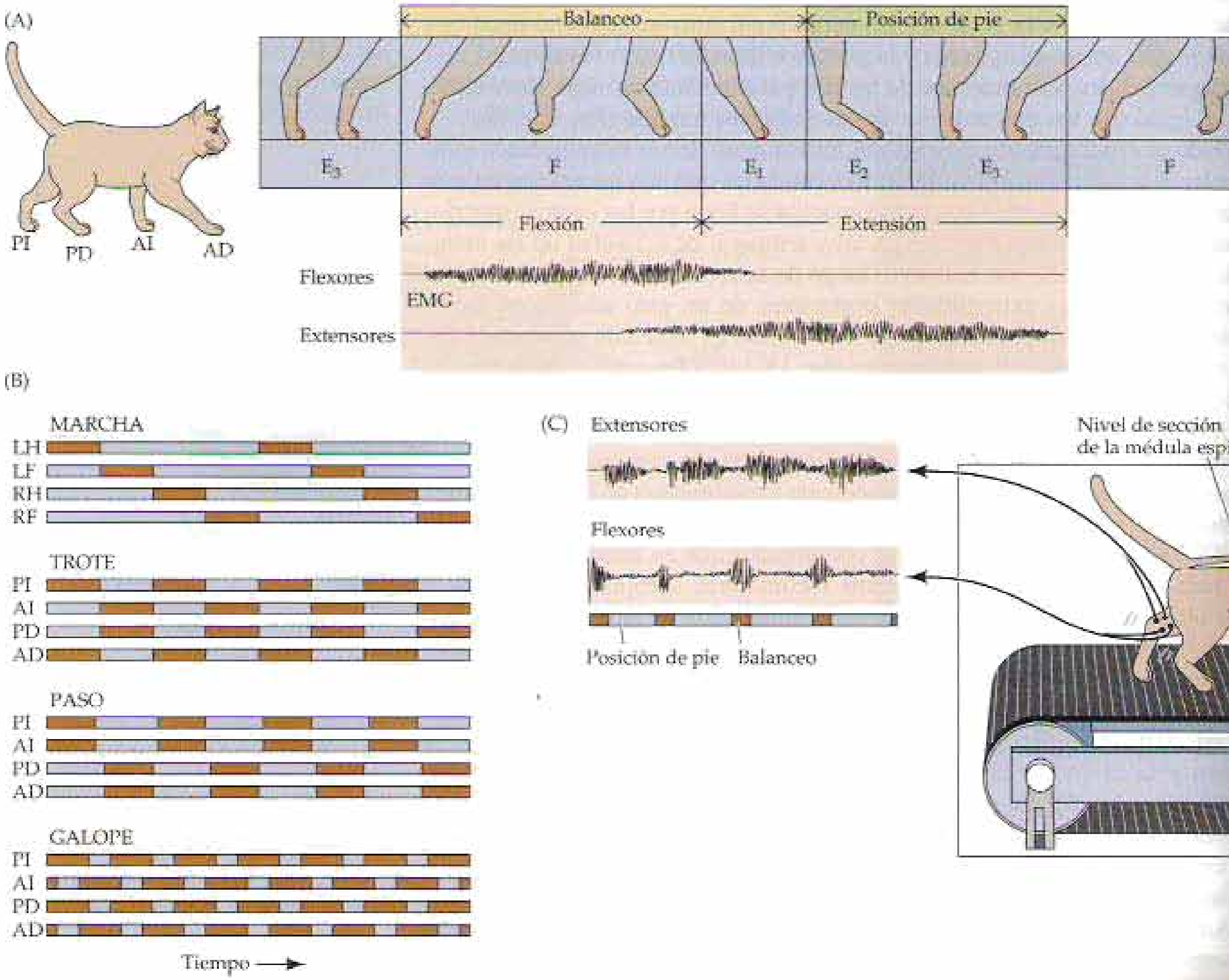
tremidades. Por ejemplo, en velocidades bajas hay una progresión dorsofrente de los movimientos de las patas, primero de un lado y luego del otro. A medida que la velocidad aumenta hasta un trote, los movimientos de la pata anterior derecha y la posterior izquierda están sincronizados (al igual que los de la pata anterior izquierda y la posterior derecha). Con velocidades más altas (galope), los movimientos de las dos patas delanteras están sincronizados, al igual que los movimientos de las dos patas traseras (fig. 15-14B).

Dado el cronometrado preciso del movimiento de las extremidades individuales y la coordinación entre las extremidades que son necesarios en este proceso, es natural aceptar que la locomoción se logra por los centros superiores que organizan los patrones espacial y temporal de actividad de las extremidades individuales. Sin embargo, luego de la sección de la médula espinal a nivel torácico, las extremidades posteriores de un gato aún hacen movimientos coordinados de locomoción si el animal es sostenido y colocado sobre una cinta giratoria en movimiento (fig. 15-14C). En estas condiciones, la velocidad de los movimientos locomotores está determinada por la de la cinta giratoria, lo que sugiere que el movimiento no es nada más que una respuesta refleja al estiramiento de los músculos de las extremidades. Sin embargo, esta posibilidad se descartó mediante experimentos en los que también se seccionan las raíces dorsales. Si bien la velocidad de deambulación es más lenta y los movimientos son menos coordinados que en condiciones normales, todavía se observan movimientos locomotores apropiados. En estas y otras observaciones en animales de experimentación se muestra que los patrones rítmicos básicos del movimiento de las extremidades durante la locomoción no dependen de las aferencias sensitivas ni de las aferencias de las proyecciones descendentes desde centros superiores. Más bien, cada extremidad parece tener su propio generador central de patrones responsable de la flexión y la extensión alternantes de la extremidad durante la locomoción (véase recuadro B). En condiciones normales los generadores centrales de patrones para las extremidades están acoplados en forma variable entre ellos por circuitos locales adicionales para lograr las secuencias diferentes de movimientos que se desarrollan en velocidades distintas.

Aunque también se pueden obtener algunos movimientos de locomoción en seres humanos luego del daño de las vías descendentes, son considerablemente menos eficaces que los movimientos observados en el gato. Es pro ble que la capacidad reducida de la médula espinal lesionada para mediar vimientos rítmicos de marcha en los seres humanos refleje un aumento d dependencia de los circuitos locales sobre las vías descendentes de las ronas motoras superiores. Tal vez la locomoción bípeda conlleva requ mientos de control postural mayores que los que pueden acomodarse por circuitos medulares aislados. Cualquiera sea la explicación, los circuitos cilatorios básicos que controlan conductas rítmicas, como el vuelo, la mar y la natación, en muchos animales también desempeñan una parte impor te en la locomoción humana.

Síndrome de la neurona motora inferior

El complejo de signos y síntomas que surgen del daño de las neuro motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal se denon "síndrome de neurona motora inferior". En neurología clínica, se debe dis guir este conjunto de problemas del "síndrome de neurona motora super que es resultado del daño de las vías descendentes de las neuronas mot superiores (véase cap. 16 para una explicación de los signos y síntomas ciados con el daño de las neuronas motoras superiores).


(A)
Balanceo
Posición de pie
PI
PD
AI
AD
E_3
F
E_1
E_2
E_3
F
Flexión
Extensión
Flexores
EMG
Extensores
(B)
MARCHA
LH
LF
RH
RF
TROTE
PI
AI
PD
AD
PASO
PI
AI
PD
AD
GALOPE
PI
AI
PD
AD
Tiempo
(C)
Extensores
Flexores
Posición de pie
Balanceo
Nivel de sección
de la médula espi

Recuadro C

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a alrededor del 0,05% de la población de los Estados Unidos. También se la denomina enfermedad de Lou Gehrig, por el jugador de béisbol de los Yankees de New York que murió a causa del trastorno en 1936. La ELA se caracteriza por la degeneración lenta pero inexorable de las neuronas motoras alfa del asta ventral de la médula espinal y el tronco del encéfalo (neuronas motoras *inferiores*), y finalmente las neuronas de la corteza motora (neuronas motoras *superiores*). Los individuos afectados muestran debilidad progresiva debida al compromiso de las neuronas motoras superior, inferior o ambas, atrofia de los músculos esqueléticos debida a la afectación de la neurona motora inferior y por lo general mueren dentro de los 5 años de inicio. Lamentablemente, estos pacientes están condenados a observar su propia muerte, ya que el intelecto se mantiene intacto.

No se dispone de una terapia que prevenga de manera eficaz la inexorable progresión de esta enfermedad.

Alrededor del 10% de los casos de ELA son familiares y se identificaron varias formas familiares distintas. Una forma autosómica dominante de ELA familiar es causada por mutaciones del gen que codifica la enzima antioxidante citoplasmática superóxido dismutasa cobre/cinc (SOD1). Las mutaciones de SOD1 explican groseramente el 20% de las familias con ELA familiar. Una forma de inicio juvenil autosómica recesiva rara es causada por mutaciones en una proteína denominada alsina, un regulador putativo de la GTPasa. Otro tipo raro de ELA familiar es una enfermedad de neurona motora inferior autosómica dominante y lentamente progresiva sin síntomas sensitivos, con inicio en el adulto joven; esta forma es causada por mutaciones de una proteína denominada dinactina.

Se desconoce de qué modo estos genes mutantes conducen al fenotipo de la enfermedad de neurona motora. Durante mucho tiempo se postuló que defectos del transporte axónico producen ELA. La evidencia para esta causa es que los ratones transgénicos con SOD1 mutante muestran defectos en el transporte axónico lento al comienzo del curso de la enfermedad, y que la dinactina se une a microtúbulos, por lo que esa dinactina mutante puede modificar el transporte axónico a lo largo de los microtúbulos. Sin embargo, aún no se estableció claramente si el transporte axónico defectuoso es el mecanismo celular por el cual estas proteínas mutantes conducen a la enfermedad de la neurona motora. A pesar de las incertidumbres, la demostración de que mutaciones de cada uno de estos tres genes pueden producir ELA familiar aportó indicios útiles a los científicos acerca de la patogenia molecular de al menos algunas formas de este trastorno trágico.

Bibliografía

ADAMS, R. D. Y M. VICTOR (2001) *Principles of Neurology*, 7ª ed. New York: McGraw-Hill, pp. 1152-1158.

HADANO, S. Y OTROS 20 (2001) A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. Nature Genetics 29: 166-173.

PULS, I. Y OTROS 13 (2003) Mutant dynactin in motor neuron disease. Nature Genetics 33: 455-456.

ROSEN, D. R. Y OTROS 32 (1993) Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familiar amyotrophic lateral sclerosis. Nature 362: 59-62.

YANG, Y. Y OTROS 16 (2001) The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. Nature Genetics 29: 160-165.

◀ **Fig. 15-14.** El ciclo de locomoción de los mamíferos terrestres (en este caso un gato) es organizado por los generadores centrales de patrones. **A.** Ciclo del paso, que muestra la flexión (F) y la extensión (E) de la pata, y su relación con las fases de balanceo y posición de pie de la locomoción. El EMG indica los registros electromecánicos. **B.** Comparación de los movimientos de pisada del gato para diferentes marchas. Barras pardas, pie elevado (fase de balanceo); barras grises, pie apoyado (fase de posición de pie). **C.** El corte de la médula espinal del gato a nivel torácico aísla los segmentos de las patas posteriores de la médula espinal. Las patas posteriores aún son capaces de caminar sobre una cinta giratoria después de la recuperación de la cirugía. Se pueden registrar descargas recíprocas de actividad eléctrica desde los flexores durante la fase de balanceo y desde los extensores en la fase de estación de pie de la marcha. (Tomado de Pearson, 1976.)

sia (debilidad) de los músculos afectados; esto depende de la extensión del daño. Además de la parálisis, la paresia o ambas, en el síndrome de neurona motora inferior se incluye la pérdida de reflejos (arreflexia) debida a la interrupción de la rama eferente (motora) de los arcos reflejos sensitivomotores. El daño de las neuronas motoras inferiores también implica una pérdida de tono muscular, dado que éste depende en parte del arco reflejo monosináptico que conecta los husos musculares con las neuronas motoras inferiores (véase también recuadro D del cap. 16). Un efecto algo posterior es la atrofia de los músculos afectados debido a la desnervación y el desuso. Los músculos afectados también pueden mostrar fibrilaciones y fasciculaciones, que son contracciones espontáneas características de las fibras musculares o las unidades motoras desnervadas aisladas, respectivamente. Estos fenómenos surgen por cambios en la excitabilidad de las fibras musculares desnervadas en el caso de la fibrilación y una actividad anormal de las neuronas motoras a lesionadas en el caso de las fasciculaciones. Estas contracciones espontáneas pueden ser reconocidas con facilidad en un electromiograma, que brinda una herramienta clínica especialmente útil para el diagnóstico de los trastornos de la neurona motora inferior (recuadro C).

Resumen

Cuatro subsistemas motores distintos pero muy interactivos: los circuitos locales de la médula espinal y el tronco del encéfalo, las vías descendentes de las neuronas motoras superiores que controlan estos circuitos, los ganglios basales y el cerebelo, efectúan contribuciones esenciales al control motor. Las neuronas motoras α localizadas en la médula espinal y en los núcleos de los nervios craneales del tronco del encéfalo proporcionan la conexión directa entre el sistema nervioso y los músculos, donde cada neurona motora y sus fibras musculares asociadas constituyen una estructura funcional denominada unidad motora. Las unidades motoras varían en tamaño, en la cantidad de tensión producida en la velocidad de contracción y en el grado de fatigabilidad. Los incrementos graduados en la tensión muscular están mediados tanto por el reclutamiento ordenado de tipos diferentes de unidades motoras como por un aumento en la frecuencia de descarga de las neuronas motoras. Los circuitos locales que comprenden aferencias sensitivas, neuronas de circuito local, y neuronas motoras α y γ, son especialmente importantes en el control reflejo de la actividad muscular. El reflejo de estiramiento es un circuito monosináptico con conexiones entre fibras sensitivas que surgen de los husos musculares y las neuronas motoras α que inervan los mismos músculos u otros sinergistas. Las neuronas motoras γ regulan la ganancia del reflejo de estiramiento al ajustar el nivel de tensión en las fibras musculares intrafusales del huso muscular. Este mecanismo establece el nivel basal de actividad en las neuronas motoras α y ayuda a regular la fuerza muscular y el tono muscular. Otros circuitos reflejos proporcionan un control por retroalimentación de la tensión muscular y median funciones esenciales como la retirada rápida de las extremidades de los estímulos dolorosos. Gran parte de la coordinación espacial y el cronometrado de la activación muscular necesarios para los movimientos rítmicos complejos como la locomoción es proporcionada por circuitos denominados generadores centrales de patrones. Debido a su papel esencial en todos estos circuitos, el daño de las neuronas motoras inferiores conduce a la parálisis del músculo asociado y a otros cambios, entre los que se incluyen la pérdida de la actividad refleja, la pérdida del tono muscular y finalmente la atrofia muscular.

Lecturas adicionales

Revisiones

Burke, R. E. (1981) Motor units: Anatomy, physiology and functional organization. En *Handbook of Physiology*, V. B. Brooks (ed.). Sección 1: The *Nervous System*, volumen 1, parte 1. Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 345-422.

Burke, R. E. (1990) Spinal cord: Ventral horn. En *The Synaptic Organization of the Brain*, 3ª ed. G. M. Shepherd (ed.). New York: Oxford University Press, pp. 88-132.

Grillner, S. y P. Wallen (1985) Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. Annu. Rev. Neurosci. 8: 233-261.

Henneman, E. (1990) Comments on the logical basis of muscle control. En *The Segmental Motor System*, M. C. Binder y L. M. Mendell (eds.). New York: Oxford University Press, pp. 7-10.

Henneman, E. y L. M. Mendell (1981) Functional organization of the motoneuron pool and its inputs. En *Handbook of Physiology*, V. B. Brooks (ed.). Sección 1: *The Nervous System*, volumen 1, parte 1. Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 423-507.

Lundberg, A. (1975) Control of spinal mechanisms from the brain. En *The Nervous System*, volumen 1: *The Basic Neurosciences*. D. B. Tower (ed.). New York: Raven Press, pp. 253-265.

Patton, H. D. (1965) Reflex regulation of movement and posture. En *Physiology and Biophysics*, 19ª ed., T. C. Rugh y H. D. Patton (eds.). Philadelphia: Saunders, pp. 181-206.

Pearson, K. (1976) The control of walking. Sci. Amer. 235 (dic.): 72-86.

Prochazka, A., M. Hulliger, P. Trend y N. Durmuller (1988) Dynamic and static fusimotor set in various behavioral contexts. En *Mechanoreceptors: Development, Structure, and Function*. P. Hnik, T. Soulup, R. Vejsada y J. Zelena (eds.). New York: Plenum, pp. 417-430.

Schmidt, R. F. (1983) Motor systems. En *Human Physiology*. R. F. Schmidt y G. Thews (eds.). Berlin: Springer Verlag, pp. 81-110.

Artículos originales importantes

Burke, R. E., D. N. Levine, M. Salcman y P. Tsairis (1974) Motor units in cat soleus muscle: Physiological, histochemical, and morphological characteristics. J. Physiol. (Lond.) 238: 503-514.

Burke, R. E., P. L. Strick, K. Kanda, C. C. Kim y B. Walmsley (1977) Anatomy of medial gastrocnemius and soleus motor nuclei in cat spinal cord. J. Neurophysiol. 40: 667-680.

Henneman, E., E. Somjen, y D. O. Carpenter (1965) Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. J. Neurophysiol. 28: 599-620.

Hunt, C. C. y S. W. Kuffler (1951) Stretch receptor discharges during muscle contraction. J. Physiol. (Lond.) 113: 298-315.

Liddell, E. G. T. y C. S. Sherrington (1925) Recruitment and some other factors of reflex inhibition. Proc. R. Soc. London 97: 488-518.

Lloyd, D. P. C. (1946) Integrative pattern of excitation and inhibition in two-neuron reflex arcs. J. Neurophysiol. 9: 439-444.

Monster, A. W. y H. Chan (1977) Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. J. Neurophysiol. 40: 1432-1443.

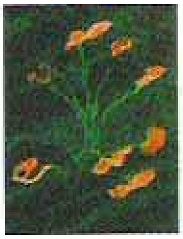
Walmsley, B., J. A. Hodgson y R. E. Burke (1978) Forces produced by medial gastrocnemius and soleus muscles during locomotion in freely moving cats. J. Neurophysiol. 41: 1203-1215.

Libros

Brodal, A. (1981) *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3ª ed. New York: Oxford University Press.

Sherrington, C. (1947) *The Integrative Action of the Nervous System*, 2ª ed. New Haven: Yale University Press.

Capítulo 16



Control del tronco del encéfalo y la médula espinal por la neurona motora superior

pectos generales

Los axones de las neuronas motoras superiores descienden desde los cen-
s superiores para influir en los circuitos locales del tronco del encéfalo y
médula espinal que organizan los movimientos al coordinar la actividad de
neuronas motoras inferiores (véase cap. 15). Los orígenes de estas vías de
neuronas motoras superiores involucran varios centros del tronco del en-
falo y algunas áreas corticales en el lóbulo frontal. Los centros de control
tor en el tronco del encéfalo son especialmente importantes para el con-
l postural continuo. Cada centro tiene una influencia distinta. Dos de ellos,
complejo nuclear vestibular y la formación reticular, tienen múltiples efec-
sobre la posición del cuerpo. Otro centro del tronco del encéfalo, el nú-
o rojo, controla los movimientos de los brazos; también en el tronco del
céfalo, el colículo superior contiene neuronas motoras superiores que ini-
n los movimientos de orientación de la cabeza y los ojos. Por el contrario,
áreas motora y "premotora" del lóbulo frontal son responsables de la pla-
icación y el control preciso de las secuencias complejas de movimientos
luntarios. La mayoría de las neuronas motoras superiores, cualquiera que
su origen, influye en la generación de los movimientos al afectar en for-
directa la actividad de los circuitos locales en el tronco del encéfalo y la
édula espinal (véase cap. 15). Las neuronas motoras superiores de la corte-
también controlan el movimiento en forma indirecta, por medio de vías
e se proyectan hacia los centros de control motor del tronco del encéfalo,
e a su vez se proyectan hacia los circuitos organizadores locales en el tron-
del encéfalo y la médula espinal. Una función importante de estas vías in-
rectas es mantener la postura del cuerpo durante los movimientos volunta-
s iniciados en la corteza.

ntrol descendente del circuito de la médula espinal: información eneral

Se obtiene cierta idea de las funciones de los diferentes orígenes de las
uronas motoras superiores si se considera de qué modo se organizan las
uronas motoras inferiores y las de circuito local, estructuras diana finales
las neuronas motoras superiores, en el interior de la médula espinal. Co-
se describe en el capítulo 15, las neuronas motoras inferiores del asta ven-
l de la médula espinal están organizadas en forma somatotópica: la porción
ás medial del asta ventral contiene grupos de neuronas motoras inferiores
e inervan los músculos axiales o los proximales de las extremidades, mien-
as que las porciones más laterales contienen neuronas motoras inferiores
e inervan los músculos distales de las extremidades. Las neuronas de cir-
ito local, ubicadas en mayor medida en la zona intermedia de la médula es-

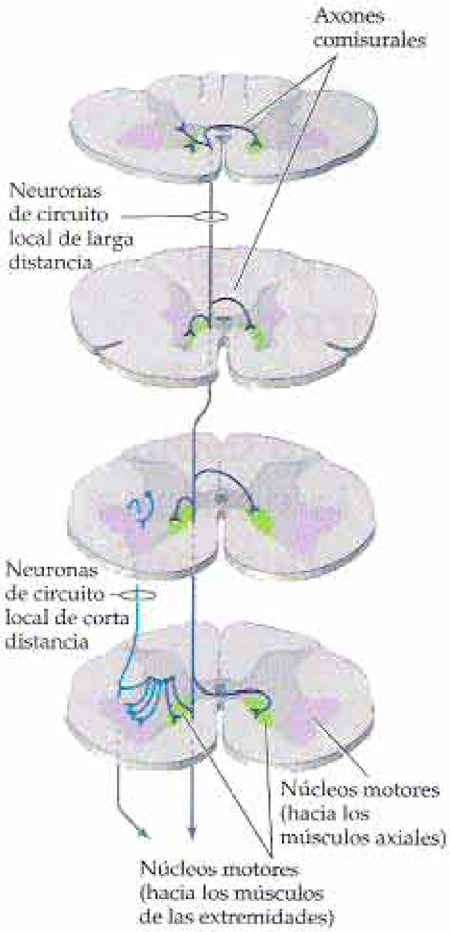

Axones comisurales
Neuronas de circuito local de larga distancia
Neuronas de circuito local de corta distancia
Núcleos motores (hacia los músculos axiales)
Núcleos motores (hacia los músculos de las extremidades)

Fig. 16-1. Las neuronas de circuito local que inervan la región medial del asta ventral se localizan hacia la región medial, en la zona intermedia de la sustancia gris de la médula espinal, tienen axones que se extienden sobre algunos segmentos medulares y terminan bilateralmente. Por el contrario, las neuronas de circuito local que inervan las porciones laterales del asta ventral se localizan más hacia la región lateral, tienen axones que se extienden sobre algunos segmentos medulares y terminan sólo sobre el mismo lado de la médula espinal. Las vías descendentes que hacen contacto con las porciones mediales de la sustancia gris de la médula espinal participan sobre todo en el control de la postura; las que hacen contacto con las porciones laterales participan en el control fino de las extremidades distales.

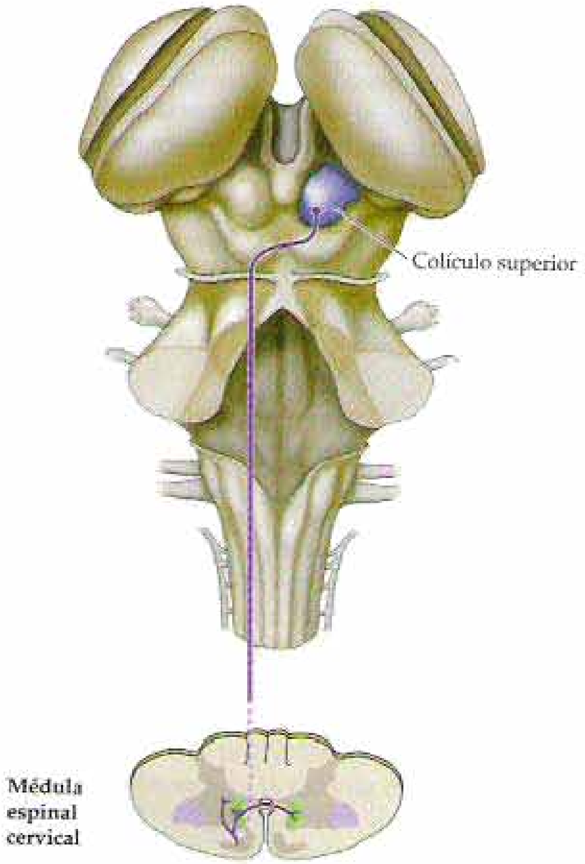
pinal, que aportan gran parte de las aferencias directas hacia las neuronas motoras inferiores, también están organizadas topográficamente. Así, la región medial de la zona intermedia de la sustancia gris medular contiene las neuronas de circuito local que hacen sinapsis con neuronas motoras inferiores en la porción medial del asta ventral, mientras que las regiones laterales de la zona intermedia contienen neuronas locales que hacen sinapsis sobre todo con neuronas motoras inferiores en el asta ventral lateral.

Los patrones de las conexiones que realizan las neuronas de circuito local en la región medial de la zona intermedia son diferentes de los realizados por aquellas de la región lateral, y estas diferencias se relacionan con sus funciones respectivas (fig. 16-1). Las neuronas de circuito local mediales, que inervan las neuronas motoras inferiores del asta ventral medial, tienen axones que se proyectan hacia muchos segmentos medulares; en realidad, algunos se proyectan hacia estructuras diana en toda la longitud de la médula espinal. Además, muchas de estas neuronas de circuito local también tienen ramas axónicas que cruzan la línea media en la comisura de la médula espinal para inervar las neuronas motoras inferiores en la porción medial de la hemimédula contralateral. Esta disposición asegura que los grupos de músculos axiales a ambos lados del cuerpo actúen en concordancia para mantener y ajustar la postura. Por el contrario, las neuronas de circuito local en la región lateral de la zona intermedia tienen axones más cortos que se extienden en los casos típicos menos de cinco segmentos y son predominantemente homolaterales. Este patrón más restringido de conectividad subyace al control más fino y diferenciado que se ejerce sobre los músculos de las extremidades distales, como el necesario para el movimiento independiente de cada uno de los dedos de la mano durante las tareas de manipulación.

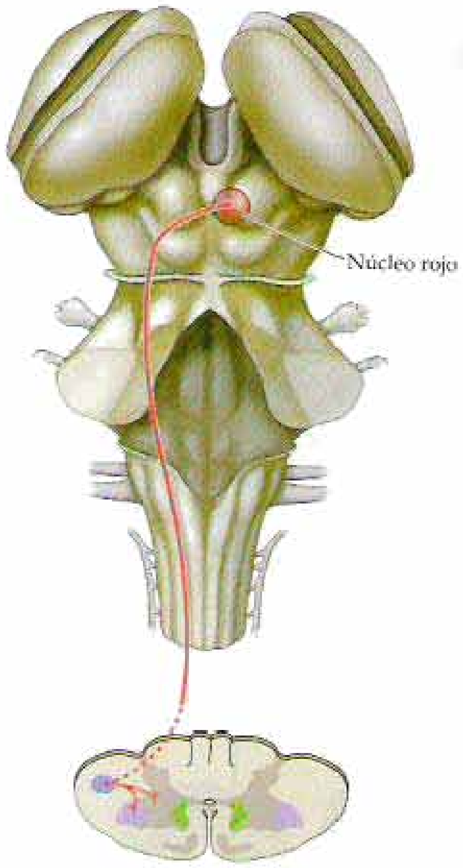
Las diferencias en la forma de terminación de las vías de las neuronas motoras superiores desde la corteza y el tronco del encéfalo en la médula espinal conforman estas distinciones funcionales entre los circuitos locales que organizan la actividad de los grupos musculares axiales y distales. Así, la mayor parte de las neuronas motoras superiores que se proyectan hacia la porción medial del asta ventral también lo hacen hacia la región medial de la zona intermedia; los axones de estas neuronas motoras superiores tienen ramas colaterales que terminan sobre muchos segmentos medulares, y alcanzan grupos celulares mediales a ambos lados de la médula espinal. Los orígenes de estas proyecciones son fundamentalmente los núcleos vestibulares y la formación reticular (véase la sección siguiente); como lo sugieren las zonas terminales en la sustancia gris de la médula espinal medial, están vinculados en mayor medida con los mecanismos de la postura (fig. 16-2). Por el contrario, los axones descendentes desde la corteza motora suelen culminar en las porciones laterales de la sustancia gris de la médula espinal y tienen campos terminales limitados sólo a algunos segmentos medulares (fig. 16-3). Estas vías corticoespinales están vinculadas fundamentalmente con los movimientos precisos que involucran las porciones más distales de las extremidades.

Fig. 16-2. Diagrama de las proyecciones descendentes desde el tronco del encéfalo hasta la médula espinal. Las vías que influyen en las neuronas motoras en la porción medial del asta ventral se originan en la formación reticular, el núcleo vestibular y el colículo superior. Las que influyen en las neuronas motoras que controlan los músculos proximales de los brazos se originan en el núcleo rojo y terminan en las porciones más laterales del asta ventral.

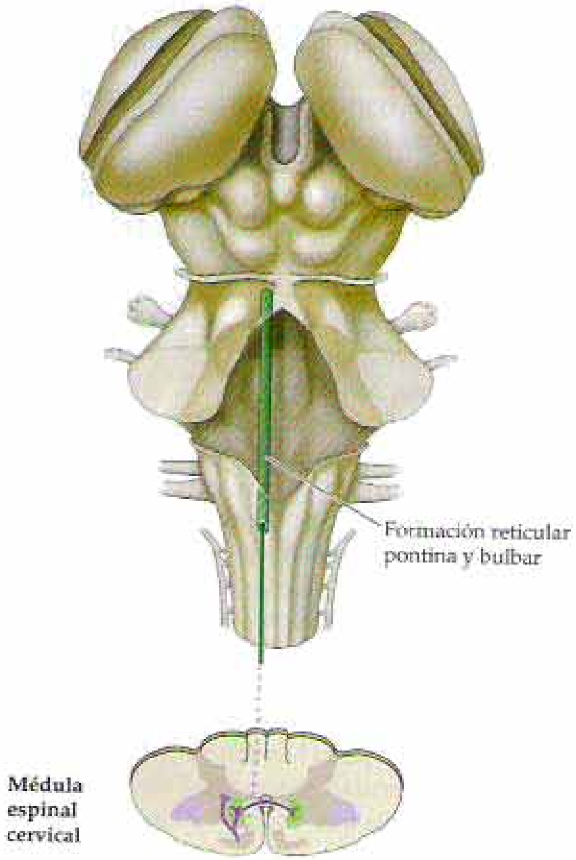
(A) TRACTO COLICULOESPINAL


Colículo superior
Médula espinal cervical

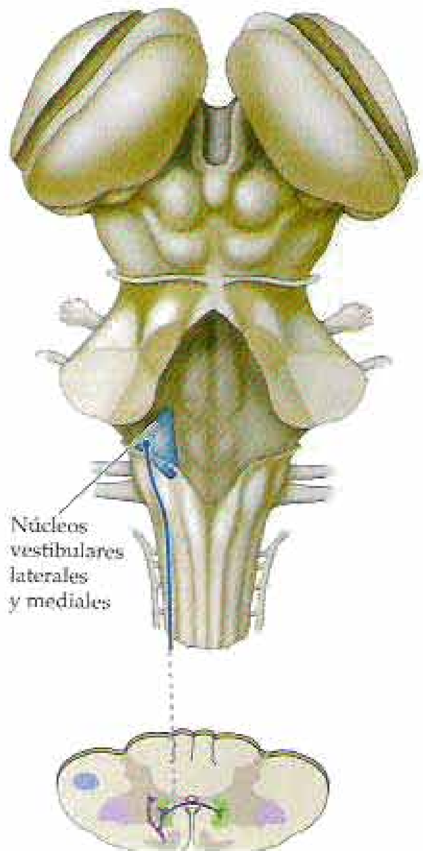
(B) TRACTO RUBROESPINAL

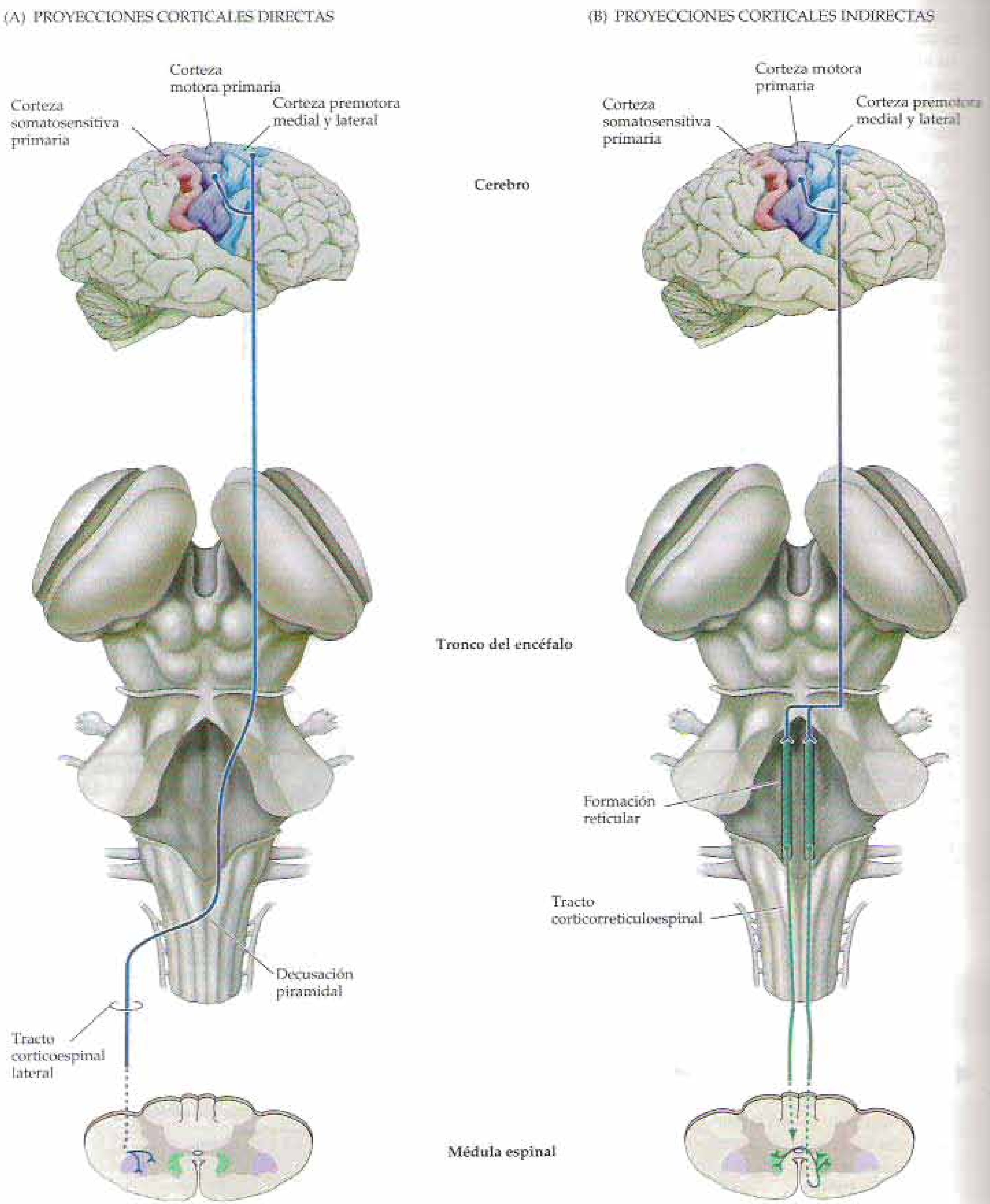

Núcleo rojo

(C) TRACTO RETICULOESPINAL


Formación reticular pontina y bulbar
Médula espinal cervical

(D) TRACTOS VESTIBULOESPINALES


Núcleos vestibulares laterales y mediales


(A) PROYECCIONES CORTICALES DIRECTAS
(B) PROYECCIONES CORTICALES INDIRECTAS
Corteza motora primaria
Corteza somatosensitiva primaria
Corteza premotora medial y lateral
Cerebro
Corteza motora primaria
Corteza somatosensitiva primaria
Corteza premotora medial y lateral
Tronco del encéfalo
Formación reticular
Tracto corticorreticuloespinal
Decusación piramidal
Tracto corticoespinal lateral
Médula espinal

◀ **Fig. 16-3.** Vías directas e indirectas desde la corteza motora hasta la médula espinal. *Las neuronas de la corteza motora que inervan la porción lateral del asta ventral* (**A**) para iniciar los movimientos de las porciones distales de las extremidades también terminan sobre neuronas en la formación reticular (**B**) para mediar los ajustes posturales que apoyan el movimiento. La vía reticuloespinal termina en las porciones mediales del asta ventral, donde se localizan las neuronas motoras inferiores que inervan los músculos axiales. Por lo tanto, la corteza motora tiene tanto vías directas como indirectas por las que puede influir en la actividad de las neuronas de la médula espinal.

Dos estructuras adicionales del tronco del encéfalo, el colículo superior y el núcleo rojo, también contribuyen con las vías de las neuronas motoras superiores hacia la médula espinal (*rubro* significa rojo; el adjetivo deriva del rico lecho capilar que proporciona al núcleo un color rojizo en el tejido fresco). Los axones que nacen en el colículo superior se proyectan hacia grupos de células mediales en la médula cervical, donde influyen en los circuitos de las neuronas motoras inferiores que controlan la musculatura axial del cuello (véase fig. 16-2). Estas proyecciones son en particular importantes para generar los movimientos de orientación de la cabeza (el papel del colículo superior en la generación de los movimientos cefálicos y oculares se cubre en detalle en el capítulo 19). Las proyecciones del núcleo rojo también están limitadas hasta el nivel cervical de la médula espinal, pero terminan en las regiones laterales del asta ventral y la zona intermedia (véase fig. 16-2). Los axones que nacen en el núcleo rojo participan junto con los del tracto corticoespinal lateral en el control de los brazos. La distribución limitada de las proyecciones rubroespinales puede parecer sorprendente, dado el gran tamaño del núcleo rojo en los seres humanos. De hecho, la mayor parte de éste es una subdivisión que no se proyecta a la médula espinal en absoluto, sino que forma una vía desde la corteza hasta el cerebelo (véase cap. 18).

Centros de control motor en el tronco del encéfalo: neuronas motoras superiores que mantienen el equilibrio y la postura

Según se describió en el capítulo 13, los **núcleos vestibulares** son el destino principal de los axones que forman la rama vestibular del octavo nervio craneal; como tales, reciben información desde los conductos semicirculares y los órganos de los otolitos que especifica la posición y la aceleración angular de la cabeza. Muchas células en los núcleos vestibulares que reciben esta información son neuronas motoras superiores con axones descendentes que terminan en la región medial de la sustancia gris medular, aunque algunas se extienden más lateralmente para hacer contacto con las neuronas que controlan los músculos proximales de las extremidades. Las proyecciones desde los núcleos vestibulares que controlan los músculos axiales y las que influyen en los músculos proximales de las extremidades se originan en células diferentes y adoptan recorridos distintos (denominados tractos vestibuloespinales medial y lateral). Otras neuronas motoras superiores en los núcleos vestibulares se proyectan hasta las neuronas motoras inferiores en los núcleos de los nervios craneales que controlan los movimientos oculares (los núcleos de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto). Esta vía produce los movimientos oculares que mantienen la fijación mientras la cabeza se mueve (véanse caps. 13 y 19).

La **formación reticular** es una red complicada de circuitos localizados en el centro del tronco del encéfalo que se extiende desde el mesencéfalo rostral hasta el bulbo raquídeo caudal y tiene una estructura y una función similares

Recuadro A

La formación reticular

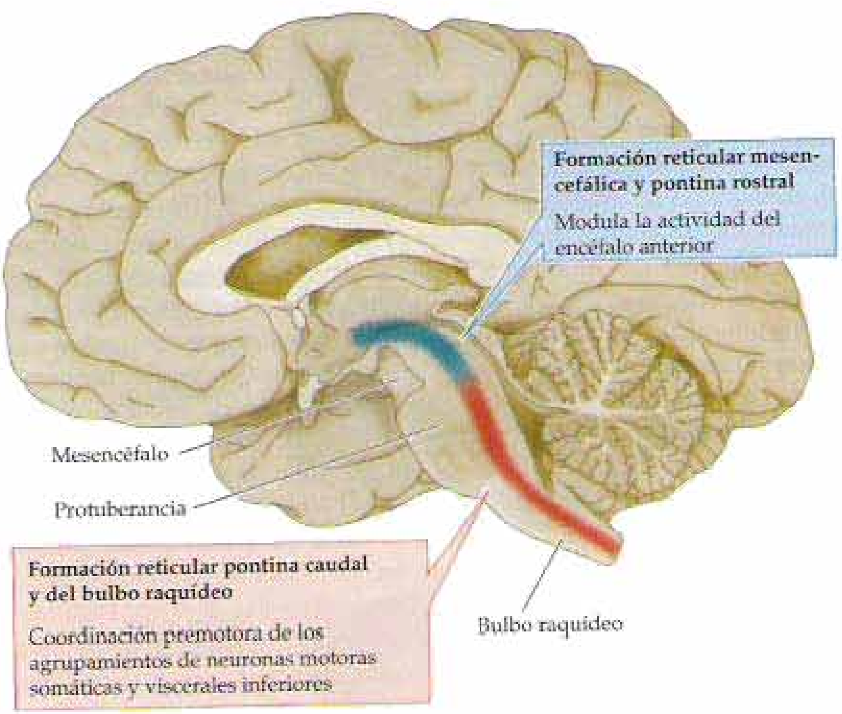
Si excluyéramos de la estructura del tronco del encéfalo los núcleos de los nervios craneales los que brindan aferencias al cerebelo, los tractos ascendentes y descendentes largos que transmiten señales sensitivas y motoras explícitas, y las estructuras que se ubican dorsales y laterales al sistema ventricular, quedaría una región central conocida como tegmento (del latín "estructura que cubre"), denominada así porque "cubre" la porción ventral del tronco del encéfalo. Entre las fibras difusas que pasan a través del tegmento se encuentran pequeños grupos dispersos de neuronas que se conocen en conjunto como formación reticular. Con pocas excepciones es difícil reconocer estos grupos de neuronas como núcleos distintos en los preparados histológicos estándar. En realidad, el término modificador *reticular* ("similar a una red") se aplicó a este conjunto laxo de grupos neuronales porque los primeros neurohistólogos consideraron que estas neuronas eran parte de una red escasa de células con conexiones difusas que se extiende desde las regiones de sustancia gris intermedia de la médula espinal cervical hasta las regiones laterales del hipotálamo y ciertos núcleos a lo largo de la línea media del tálamo.

Estos primeros conceptos anatómicos estaban influidos por experimentos realizados en las décadas de 1930 y 1940 en los que se ocasionaba lesiones en animales y por las observaciones clínicas en pacientes. Estos estudios mostraron que el daño del tegmento del tronco del encéfalo superior producía coma, lo que sugería la presencia de un sistema neural en el mesencéfalo y la protuberancia rostral que apoyaba los estados encefálicos conscientes normales y las transiciones entre sueño y vigilia. Estas ideas fueron articuladas en forma más influyente por G. Moruzzi y H. Magoun cuando propusieron un "sistema activador reticular" para explicar estas funciones y el papel crítico de la formación reticular del tronco del encéfalo. En general, los indicios actuales apoyan la idea de una función activadora de la formación reticular rostral; sin embargo, los científicos en neurociencias actualmente reconocen el interjuego complejo de distintos sistemas neuroquímicos (con efectos postsinápticos diversos) que comprenden distintos grupos de células en el tegmento rostral, y muchas otras funciones realizadas por agrupamientos de neuronas en porciones más caudales de la formación reticular. Así, con el advenimiento de medios más precisos para demostrar conexiones anatómicas y medios más sofisticados para identificar neurotransmisores y patrones de actividad de neuronas individuales, en el presente el concepto de una "red escasa" que participa en una función común es obsoleto.

No obstante, permanece el término *formación reticular*, al igual que el desafío abrumador de comprender la complejidad anatómica y la heterogeneidad funcional de esta región encefálica compleja. Felizmente, se pueden realizar dos generalizaciones simplificadoras. Primero, las funciones de los diferentes grupos de neuronas en la formación reticular se pueden agrupar en dos categorías amplias: *funciones moduladoras* y *premotoras*. Segundo, las funciones moduladoras se observan fundamentalmente en el sector rostral de la formación reticular, mientras que las premotoras se localizan en regiones más caudales.

Varios grupos de neuronas grandes ("magnocelulares") en la formación reticular mesencefálica y pontina rostral participan –junto con ciertos núcleos diencefálicos– en la modulación de los estados de conciencia (véase cap. 27). Estos efectos se logran mediante proyecciones diencefálicas de largo alcance de neuronas colinérgicas cerca del pedúnculo cerebeloso superior, y mediante proyecciones más difusas encefálicas anteriores de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus y neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe. En términos generales, estas aminas biógenas neurotransmisoras funcionan como neuromoduladores (véase cap. 6) que alteran el potencial de membrana y así los patrones de descarga de las neuronas talamocorticales y corticales (los detalles de estos efectos se explican en el cap. 27). En esta categoría también se incluyen los sistemas dopaminérgicos del mesencéfalo ventral que modulan las interacciones corticoestriatales en los ganglios basales (véase cap. 17) y la reactividad de las neuronas en la corteza prefrontal y el encéfalo anterior límbico (véase cap. 28). Sin embargo, no todas las proyecciones moduladoras desde la formación reticular rostral están dirigidas hacia el encéfalo anterior. Si bien no siempre se las considera parte de la formación reticular, es útil incluir en este grupo funcional ciertas columnas neuronales de la sustancia gris periacueductal (que rodea al acueducto cerebral) que se proyectan hacia el asta dorsal de la médula espinal y modulan la transmisión de señales nociceptivas (véase cap. 9).

Por lo general las neuronas de la formación reticular en la protuberancia caudal y el bulbo raquídeo cumplen una función premotora en el sentido de que integran las señales sensitivas de retroalimentación con comandos ejecu-


Formación reticular mesencefálica y pontina rostral
Modula la actividad del encéfalo anterior
Mesencéfalo
Protuberancia
Formación reticular pontina caudal y del bulbo raquídeo
Coordinación premotora de los agrupamientos de neuronas motoras somáticas y viscerales inferiores
Bulbo raquídeo

Vista mediosagital del encéfalo que muestra la extensión longitudinal de la formación reticular y destaca los roles funcionales amplios realizados por los agrupamientos neuronales en sus sectores rostral (azul) y caudal (rojo).

tivos desde las neuronas motoras superiores y los núcleos cerebelosos profundos y, por su parte, organizan las actividades eferentes de las neuronas motoras viscerales inferiores y ciertas neuronas motoras somáticas en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Entre los ejemplos de esta categoría funcional se incluyen las neuronas más pequeñas ("parvocelulares") que coordinan una gama amplia de actividades motoras, que involucran los centros de la mirada explicados en el capítulo 19, y neuronas de circuito local cerca de los núcleos motores somáticos y branquiomotores que organizan la masticación, las expresiones faciales y distintos comportamientos orofaciales reflejos, como el estornudo, el hipo, el bostezo y la deglución. Además, hay "centros autónomos" que organizan las actividades eferentes de grupos específicos de neuronas motoras viscerales primarias. En este subgrupo se incluyen distintos agrupamientos de neuronas en el bulbo raquídeo ventrolateral que generan ritmos respiratorios, y otros que regulan la eferencia cardioinhibidora de las neuronas en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal del nervio vago. Aun otros grupos organizan actividades más complejas que requieren la coordinación de la eferencia motora somática y motora visceral, como las náuseas y los vómitos, e incluso la risa y el llanto.

Un conjunto de agrupamientos neuronales que no se ajusta con facilidad al marco de trabajo rostrocaudal es el conjunto de neuronas que da origen a las proyecciones reticuloespinales. Como se describió en el texto, estas neuronas se distribuyen tanto en el sector rostral como en el caudal de la formación reticular y dan origen a proyecciones de largo alcance que inervan agrupamientos de neuronas motoras inferiores en el asta ventral medial de la médula espinal. Las aferencias reticuloespinales sirven para modular la ganancia de los reflejos segmentarios que involucran los músculos del tronco y las extremidades proximales, y para iniciar ciertos patrones estereotipados de movimiento de las extremidades.

En resumen, es mejor considerar la formación reticular como un conjunto heterogéneo de agrupamientos neuronales distintos en el tegmento del tronco del encéfalo que modulan la excitabilidad de las neuronas alejadas en el encéfalo anterior y la médula espinal o coordinan los patrones de descarga de los agrupamientos de neuronas motora inferiores más locales que participan e el comportamiento motor somático y motor visceral reflejo o estereotipado.

Bibliografía

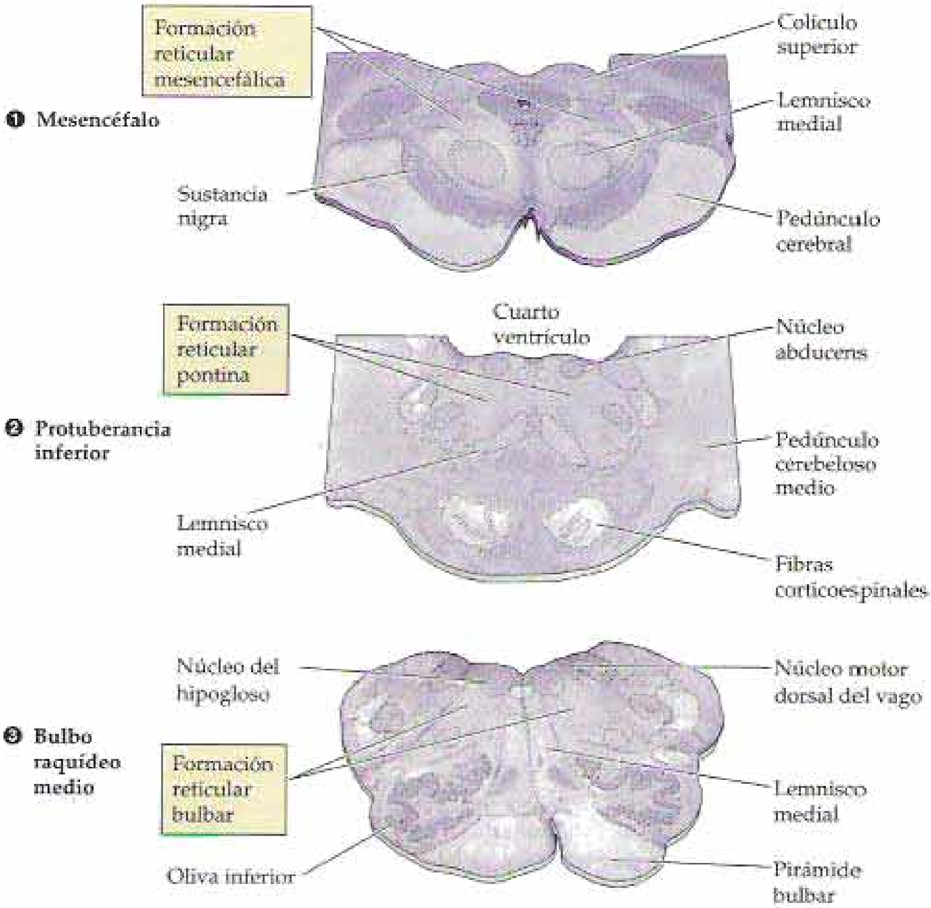
Blessing, W. W. (1997) Inadequate frameworks for understanding bodily homeostasis. Trends Neurosci. 20: 235-239.

Holstege, G., R. Bandler y C. B. Saper (dir.) (1996) *Progress in Brain Research*, vol. 107. Amsterdam: Elsevier.

Loewy, A. D. y K. M. Spyer (dir.) (1990) *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford.

Mason, P. (2001) Contributions of the medulla raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annu. Rev. Neurosci. 24: 737-777.

Moruzzi, G. y H. W. Magoun (1949) Brain st reticular formation and activation of the EEG. EEG Clin. Neurophys. 1: 455-476.


Formación reticular mesencefálica
Colículo superior
❶ Mesencéfalo
Lemnisco medial
Sustancia nigra
Pedúnculo cerebral
Formación reticular pontina
Cuarto ventrículo
Núcleo abducens
❷ Protuberancia inferior
Pedúnculo cerebeloso medio
Lemnisco medial
Fibras corticoespinales
Núcleo del hipogloso
Núcleo motor dorsal del vago
❸ Bulbo raquídeo medio
Formación reticular bulbar
Lemnisco medial
Oliva inferior
Pirámide bulbar

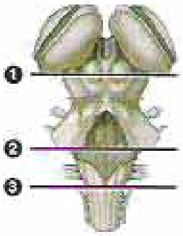


Fig. 16-4. Localización de la formación reticular en relación con algunos otros reparos importantes en diferentes niveles del tronco del encéfalo. Las neuronas en la formación reticular están dispersas entre los haces de axones que atraviesan la porción medial del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (véase recuadro A).

a las de la sustancia gris intermedia de la médula espinal (véanse fig. 16-4 y recuadro A). Al contrario de los núcleos sensitivos y motores bien definidos de los nervios craneales, la formación reticular comprende grupos de neuronas dispersas entre una mezcla de haces de axones interdigitados; por lo tanto, es difícil subdividirla desde el punto de vista anatómico. Las neuronas en el interior de la formación reticular tienen distintas funciones, como el control cardiovascular y respiratorio (véase cap. 20), el gobierno de muchos reflejos sensitivomotores (véase cap. 15), la organización de los movimientos oculares (véase cap. 19), la regulación del sueño y la vigilia (véase cap. 27) y, lo que es más importante para estos fines, la coordinación temporal y espacial de los movimientos. Las vías descendentes del control motor desde la formación reticular hasta la médula espinal son similares a las de los núcleos vestibulares y terminan fundamentalmente en las porciones mediales de la sustancia gris donde influyen sobre las neuronas de circuito local que coordinan los músculos axiales y proximales de las extremidades (véase fig. 16-2).

Tanto los núcleos vestibulares como la formación reticular proporcionan la información hacia la médula espinal que mantiene la postura frente a alteraciones ambientales (o autoinducidas) de la posición y la estabilidad corporal. Como era de esperar, los núcleos vestibulares realizan ajustes en la postura y el equilibrio en respuesta a la información proveniente del oído interno. Las proyecciones directas desde los núcleos vestibulares hasta la médula espinal aseguran una respuesta compensatoria rápida a cualquier inestabilidad postural detectada por el oído interno (véase cap. 13). Por el contrario, los centros motores de la formación reticular son controlados en su mayor parte por otros centros motores en la corteza y el tronco del encéfalo. Las neuronas relevantes de la formación reticular inician ajustes que estabilizan la postura durante los movimientos continuos.

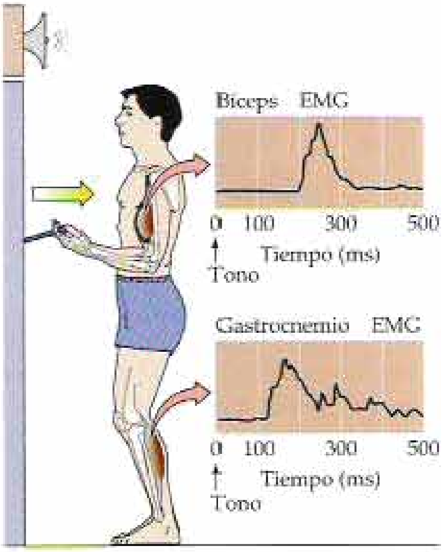


Fig. 16-5. Mantenimiento anticipatorio de la postura corporal. Al inicio de un tono, el individuo tira de una manija y contrae el músculo bíceps. La contracción del músculo gastrocnemio precede a la del bíceps para asegurar la estabilidad corporal. EMG se refiere al registro electromiográfico de la actividad muscular.

Se puede apreciar cómo las neuronas motoras superiores de la formación reticular mantienen la postura si se analiza su actividad durante los movimientos voluntarios. Aun los movimientos más simples se acompañan de la activación de músculos que a primera vista parecen tener poco que hacer con el propósito primario del movimiento. Por ejemplo, en la figura 16-5 se muestra el patrón de actividad muscular que se desarrolla cuando un individuo utiliza su brazo para traccionar de una manija en respuesta a un tono auditivo. La actividad del músculo bíceps comienza alrededor de 200 ms después del tono. Sin embargo, como muestra el registro, la contracción del bíceps se acompaña de un aumento importante en la actividad de un músculo proximal de la pierna, el gastrocnemio (así como muchos otros músculos que no se controlan en el experimento). De hecho, la contracción en el músculo gastrocnemio comienza mucho antes de la contracción del bíceps.

Estas observaciones muestran que el control postural implica un mecanismo anticipatorio o de anteroalimentación (fig. 16-6). Como parte del plan motor para mover el brazo, se "evalúa" el efecto del movimiento que vendrá sobre la estabilidad corporal y se lo utiliza para generar un cambio en la actividad del músculo gastrocnemio. Esta alteración precede realmente al movimiento del brazo y le proporciona soporte postural. En el ejemplo de la figura 16-5, la contracción del bíceps tiende a traccionar todo el cuerpo hacia adelante, acción que es opuesta por la contracción del músculo gastrocnemio. En resumen, este mecanismo de anteroalimentación "predice" una alteración resultante en la estabilidad corporal y genera una respuesta estabilizadora apropiada.

La importancia de la formación reticular para los mecanismos de anteroalimentación del control postural se exploró con mayor detalle en gatos entrenados en el uso de una pata delantera para golpear un objeto. Como era esperable, el movimiento de la pata delantera se acompaña de ajustes posturales de anteroalimentación en las otras patas para mantener al animal erecto. Estos ajustes desplazan el peso del animal desde una distribución uniforme en las cuatro patas hasta un patrón diagonal, en el cual el peso lo soporta principalmente la pata delantera que no se mueve y la pata trasera homolateral. La elevación de la pata delantera y los ajustes posturales en las otras patas también pueden ser inducidos en un gato en estado de alerta por estimulación eléctrica de la corteza motora. Sin embargo, después de la inactivación farmacológica de la formación reticular, la estimulación eléctrica de la corteza motora evoca sólo los movimientos de la pata delantera, sin los ajustes posturales de anteroalimentación que normalmente los acompañan.

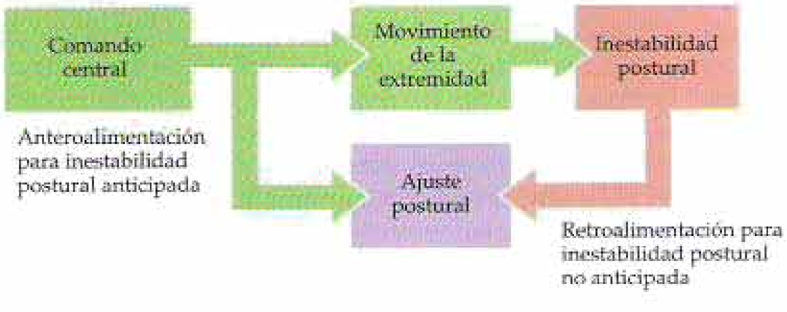

Comando central
Movimiento de la extremidad
Inestabilidad postural
Anteroalimentación para inestabilidad postural anticipada
Ajuste postural
Retroalimentación para inestabilidad postural no anticipada

Fig. 16-6. Mecanismos de anteroalimentación y retroalimentación del control postural. Las respuestas posturales de anteroalimentación están "preprogramadas" y en los casos típicos preceden al comienzo del movimiento de las extremidades (véase fig. 16-4). Las respuestas de retroalimentación son iniciadas por aferencias sensitivas que detectan inestabilidad postural.

Los resultados de este experimento pueden comprenderse en términos de que las neuronas motoras superiores en la corteza motora influyen en los circuitos de la médula espinal por dos vías: **proyecciones directas** hacia la médula espinal y **proyecciones indirectas** hacia los centros del tronco del encéfalo que a su vez proyectan hacia la médula espinal (véase fig. 16-3). La formación reticular es uno de los destinos principales de estas últimas proyecciones desde la corteza motora; así, las neuronas motoras superiores corticales inician tanto el movimiento de la pata delantera como los ajustes posturales en las otras extremidades necesarios para mantener la estabilidad. El movimiento de la pata delantera se inicia por la vía directa desde la corteza hasta la médula espinal (y posiblemente también a través del núcleo rojo), mientras que los ajustes posturales están mediados por vías desde la corteza motora que alcanzan en forma indirecta la médula espinal, después de un relevo interpuesto en la formación reticular (la vía corticorreticuloespinal).

Otras pruebas de las funciones opuestas de las vías directas e indirectas desde la corteza motora y el tronco del encéfalo hasta la médula espinal provienen de experimentos llevados a cabo por el neurobiólogo holandés Hans Kuypers, que examinó el comportamiento de monos rhesus en los que se seccionó la vía directa hasta la médula espinal a nivel del bulbo raquídeo, y se dejaron intactas las vías descendentes indirectas de las neuronas motoras superiores hasta la médula espinal a través de los centros del tronco del encéfalo. Inmediatamente después de la cirugía los animales podían utilizar los músculos axiales y proximales para ponerse de pie, caminar, correr y trepar, pero tenían gran dificultad para utilizar las porciones distales de sus extremidades (en especial sus manos) en forma independiente de otros movimientos corporales. Por ejemplo, los monos podían aferrarse a la jaula pero no alcanzar el alimento y recogerlo con sus dedos; en cambio, utilizaban todo el brazo para barrer el alimento hacia ellos. Después de varias semanas los animales recuperaron algo del uso independiente de sus manos y nuevamente podían recoger objetos de interés, pero esta acción implicaba aún el cierre coordinado de todos los dedos. La capacidad para realizar movimientos fraccionados e independientes de los dedos, como al oponer los dedos y el pulgar para recoger un objeto, nunca se recuperó. Estas observaciones muestran que luego del daño de la vía corticoespinal directa a nivel del bulbo raquídeo las proyecciones indirectas desde la corteza motora a través de los centros del tronco del encéfalo (o desde los centros del tronco del encéfalo aislados) son capaces de sostener el comportamiento motor que implica fundamentalmente el uso de los músculos proximales. Por el contrario, las proyecciones directas desde la corteza motora hasta la médula espinal proporcionan la velocidad y la agilidad de los movimientos, y permiten un grado mayor de precisión en los movimientos fraccionados de los dedos de lo que es posible si se utilizan las vías indirectas aisladas.

Pocas veces se observa en la práctica clínica el daño selectivo del tracto corticoespinal (esto es, la vía directa) en los seres humanos. No obstante, esta prueba en primates no humanos que muestra que las proyecciones directas desde la corteza hasta la médula espinal son esenciales para la realización de movimientos independientes con los dedos ayuda a explicar la recuperación limitada en seres humanos después del daño de la corteza motora o de la cápsula interna. En los casos típicos inmediatamente después de una lesión de este tipo los pacientes están paralizados. Sin embargo, con el tiempo se recupera cierta capacidad para realizar movimientos voluntarios. En su mayor parte estos movimientos, que se presume que están mediados por los centros del tronco del encéfalo, son toscos y en los casos típicos la capacidad para realizar movimientos separados con los dedos, como los necesarios para escribir, tipiar o abotonarse, se mantiene sin alteraciones.

Las vías corticoespinales y corticobulbares: neuronas motoras superiores que inician movimientos voluntarios complejos

Las neuronas motoras superiores en la corteza cerebral residen en varias áreas adyacentes y altamente conectadas del lóbulo frontal, que en conjunto median la planificación y la iniciación de las secuencias temporales complejas de movimientos voluntarios. Todas estas áreas corticales reciben aferencias reguladoras desde los ganglios basales y el cerebelo a través de relevos en el tálamo ventrolateral (véanse caps. 17 y 18) y aferencias desde las regiones somatosensitivas del lóbulo parietal (véase cap. 8). Si bien a veces se utiliza la frase "corteza motora" para referirse en conjunto a estas áreas frontales, más comúnmente el término está limitado a la **corteza motora primaria**, que se ubica en la circunvolución precentral (fig. 16-7). La corteza motora primaria puede distinguirse de las áreas "premotoras" adyacentes tanto por la citoarquitectura (en la nomenclatura de Brodmann es el área 4) como por la baja intensidad de corriente necesaria para producir movimientos mediante la estimulación eléctrica de esta región. El umbral bajo para producir movimientos es un indicador de una vía relativamente grande y directa desde el área primaria hasta las neuronas motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal. Esta sección y la siguiente se centran en la organización y las funciones de la corteza motora primaria y sus vías descendentes, mientras que la sección ulterior está dedicada a las contribuciones de las áreas premotoras adyacentes.

Las células piramidales de la capa cortical V (también denominadas células de Betz) son las neuronas motoras superiores de la corteza motora primaria. Sus axones descienden hasta los centros del tronco del encéfalo y de la médula espinal en los **tractos corticobulbares** y **corticoespinales** y atraviesan la cápsula interna del encéfalo anterior para entrar en el pedúnculo cerebral en la base del mesencéfalo (fig. 16-8). Estos axones atraviesan luego la base de la protuberancia, donde quedan dispersos entre las fibras pontinas transversas y los núcleos de la sustancia gris pontina, y se unen nuevamente sobre la superficie ventral del bulbo raquídeo donde forman las **pirámides bulbares**. Los componentes de esta vía de las neuronas motoras superiores

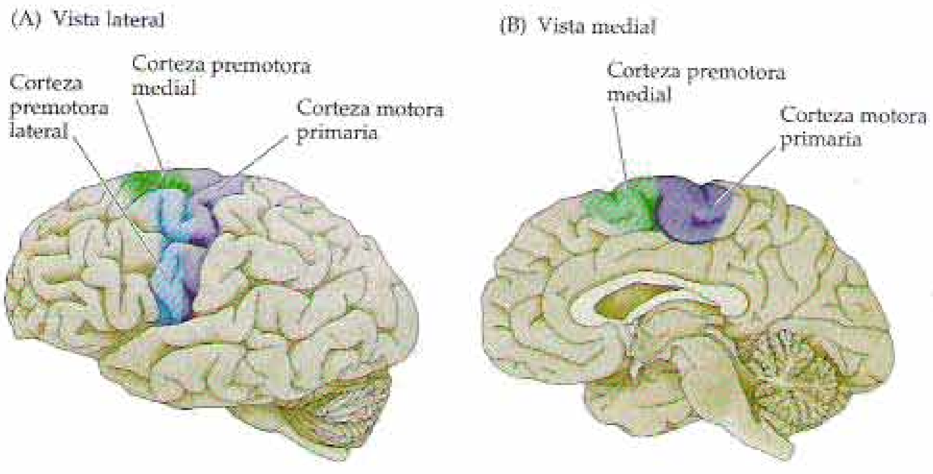


Fig. 16-7. Corteza motora primaria y área premotora en la corteza cerebral humana según se observan en las vistas lateral (**A**) y medial (**B**). La corteza motora primaria se localiza en la circunvolución precentral; el área promotora es más rostral.

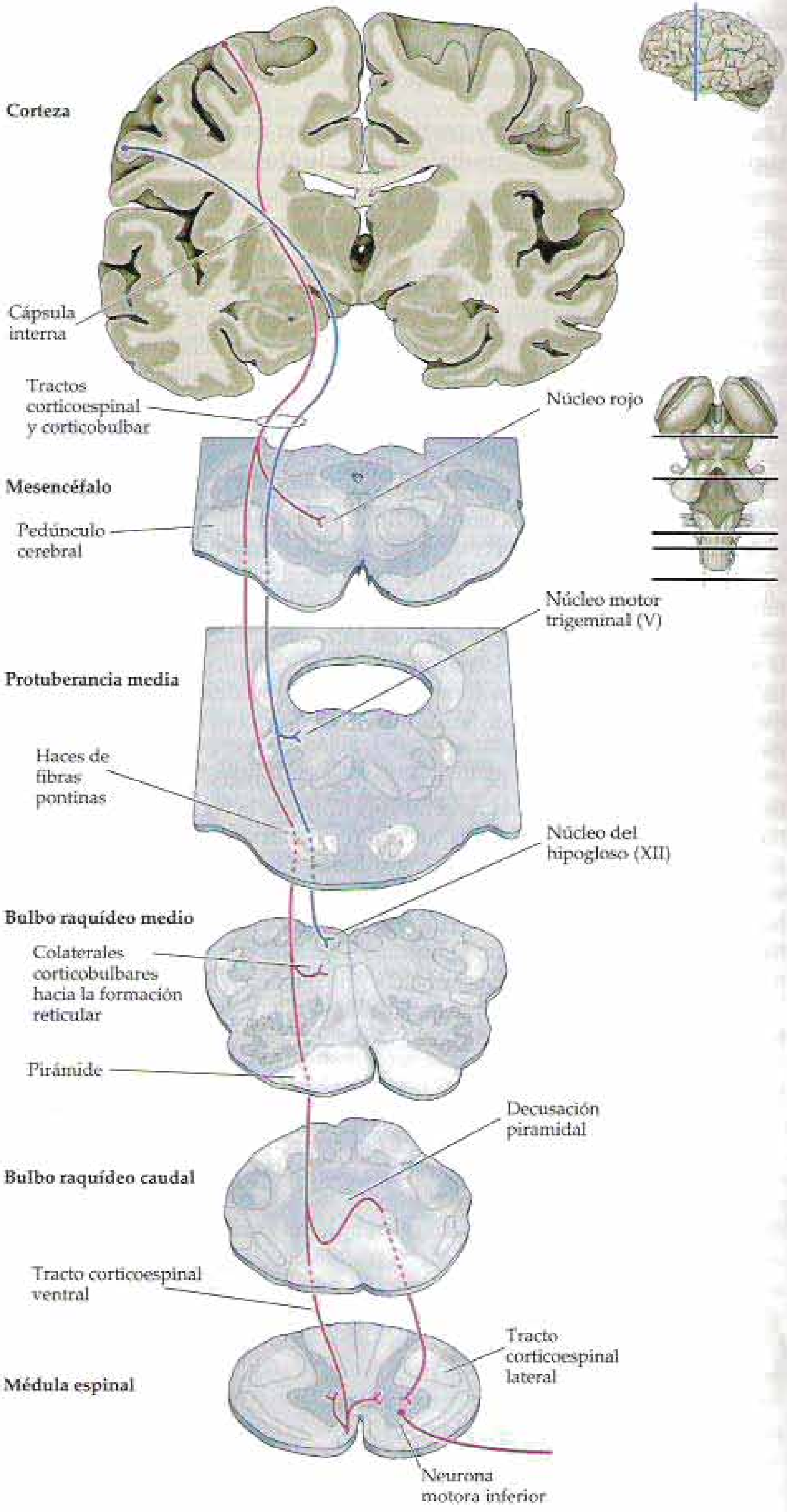

Corteza
Cápsula interna
Tractos corticoespinal y corticobulbar
Núcleo rojo
Mesencéfalo
Pedúnculo cerebral
Núcleo motor trigeminal (V)
Protuberancia media
Haces de fibras pontinas
Núcleo del hipogloso (XII)
Bulbo raquídeo medio
Colaterales corticobulbares hacia la formación reticular
Pirámide
Decusación piramidal
Bulbo raquídeo caudal
Tracto corticoespinal ventral
Tracto corticoespinal lateral
Médula espinal
Neurona motora inferior

Fig. 16-8. Tractos corticoespinal y corticobulbar. Las neuronas de la corteza motora dan origen a axones que atraviesan la cápsula interna y se reúnen sobre la superficie ventral del mesencéfalo, en el interior del pedúnculo cerebral. Éstos continúan a través de la protuberancia y se ubican sobre la superficie ventral del bulbo raquídeo, para originar las pirámides. La mayor parte de estas fibras piramidales cruza en la porción caudal del bulbo raquídeo para formar el tracto corticoespinal lateral en la médula espinal. Los axones que no cruzan forman el tracto corticoespinal ventral.

que inervan los núcleos de los nervios craneales, la formación reticular y el núcleo rojo (esto es, el tracto corticobulbar) abandonan la vía en los niveles apropiados del tronco del encéfalo (véanse fig. 16-8 y recuadro B). En el extremo caudal del bulbo raquídeo, la mayoría de los axones en el tracto piramidal, pero no todos ellos, cruzan (o "se decusan") e ingresan en los cordones laterales de la médula espinal, donde forman el **tracto corticoespinal lateral**. Una cantidad menor de axones ingresa directamente en la médula espinal; estos axones, que forman el **tracto corticoespinal ventral**, terminan del mismo lado o del contrario, después de cruzar en la línea media (a través de la comisura medular). La vía corticoespinal ventral se origina en primer término en regiones de la corteza motora que corresponden a los músculos axiales y proximales.

El tracto corticoespinal lateral forma la vía directa desde la corteza hasta la médula espinal y termina fundamentalmente en las porciones laterales del asta ventral y la sustancia gris intermedia (véanse figs. 16-3 y 16-8). La vía indirecta hasta las neuronas motoras inferiores en la médula espinal va, como ya describimos, desde la corteza motora hasta dos de los orígenes de las neuronas motoras superiores en el tronco del encéfalo: el núcleo rojo y la formación reticular. En general, los axones de la formación reticular se originan en partes de la corteza motora que se proyectan hasta la región medial de la sustancia gris medular, mientras que los axones del núcleo rojo se originan en partes de la corteza motora que se proyectan hasta la región lateral de la sustancia gris medular.

Organización funcional de la corteza motora primaria

Algunas observaciones clínicas y ciertos experimentos que se remontan a hace 100 años o más brindaron un cuadro razonablemente coherente de la organización funcional de la corteza motora. Para fines del siglo XIX los experimentos en animales de los fisiólogos alemanes Theodor Fritsch y Eduard Hitzig habían mostrado que la estimulación eléctrica de la corteza motora produce contracciones de los músculos del lado contralateral del cuerpo. Aproximadamente al mismo tiempo, el neurólogo británico John Hughlings Jackson conjeturó que la corteza motora contiene una representación completa o mapa de la musculatura del cuerpo. Jackson llegó a esta conclusión a partir de su observación de que los movimientos anormales durante algunos tipos de crisis epilépticas "marchan" de manera sistemática de una parte del cuerpo a otra. Por ejemplo, las crisis motoras parciales pueden iniciarse con movimientos anormales de un dedo, progresar para afectar toda la mano, luego el antebrazo, el brazo, el hombro y, por último, el rostro.

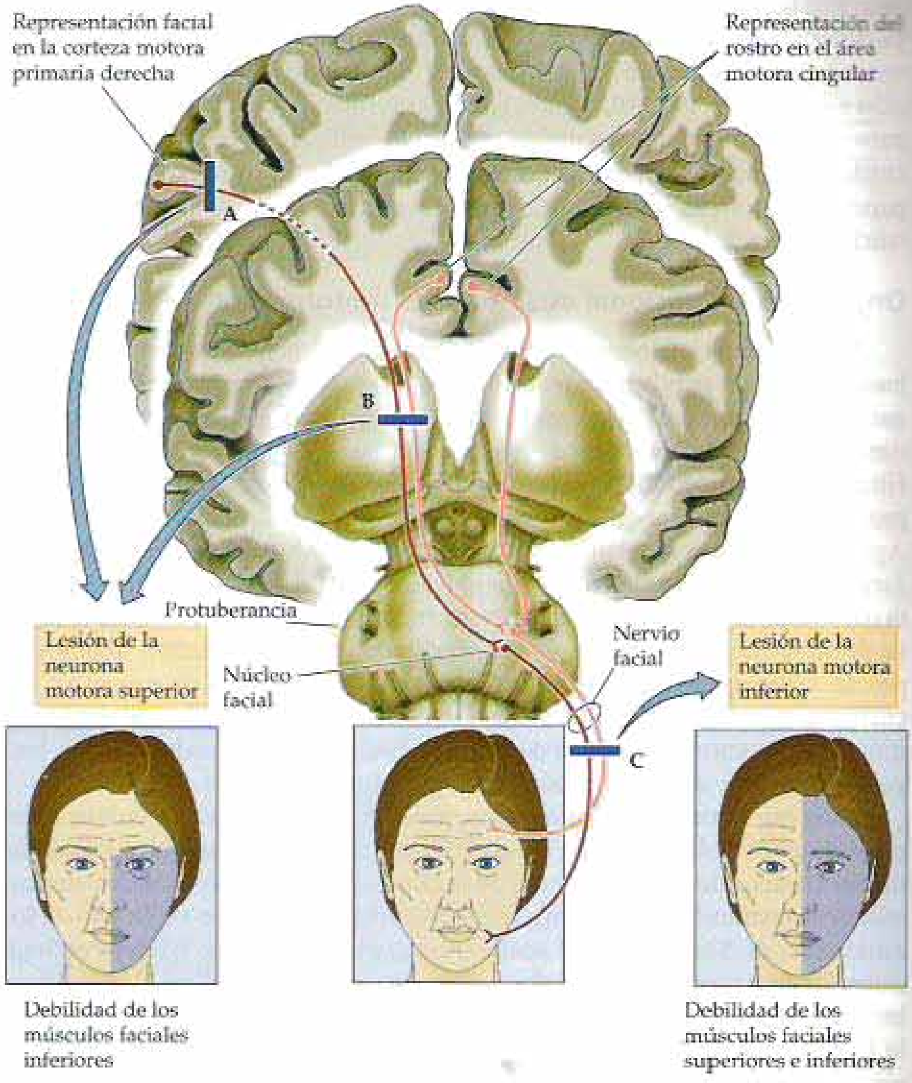
Estos primeros indicios de mapas motores en la corteza se confirmaron poco después del cambio de siglo cuando Charles Sherrington publicó sus mapas clásicos de la organización de la corteza motora en los grandes simios, utilizando estimulación eléctrica focal. Durante la década de 1930, uno de los estudiantes de Sherrington, el neurocirujano estadounidense Wilder Penfield, extendió esta investigación al demostrar que la corteza motora humana también contiene un mapa espacial de la musculatura del cuerpo. Al correlacionar la localización de las contracciones musculares con el sitio de estimulación eléctrica sobre la superficie de la corteza motora (el mismo método utilizado por Sherrington), Penfield mapeó la representación de los músculos en la circunvolución precentral en más de 400 pacientes de neurocirugía (fig. 16-9). Este autor descubrió que este mapa motor muestra las mismas desproporcio-

Recuadro B

Patrones de debilidad facial y su importancia en la localización de la lesión neurológica

Los signos y síntomas correspondientes a los nervios craneales y sus núcleos tienen especial importancia para los médicos que buscan señalar las lesiones neurológicas que producen déficit motores. Un ejemplo en particular instructivo lo brindan los músculos de la expresión facial. Desde hace mucho se reconoce que la distribución de la debilidad facial proporciona indicios localizadores importantes que indican si la lesión subyacente afecta las neuronas motoras inferiores en el núcleo motor facial (sus axones en el nervio facial o ambos) o las aferencias que gobiernan estas neuronas, que se originan en las neuronas motoras superiores en la corteza cerebral. El daño del núcleo motor facial o de su nervio afecta todos los músculos (lesión C de la figura); esto es previsible dada la íntima relación anatómica y funcional entre las neuronas motoras inferiores y los músculos esqueléticos. Un patrón de deterioro más difícil de explicar acompaña a la lesión unilateral de las áreas motoras en el lóbulo frontal lateral (corteza motora primaria, corteza premotora lateral), como el que se desarrolla luego de accidentes cerebrovasculares que afectan la arteria cerebral media (lesión A de la figura). La mayoría de los pacientes con estas lesiones presentan dificultad para controlar los músculos contralaterales peribucales pero retiene la capacidad de elevar simétricamente las cejas, arrugar su frente y cerrar los ojos.

Hasta hace poco se aceptaba que este patrón de paresia facial inferior respeto del facial superior podía atribuirse a las (presuntas) proyecciones bilaterales desde la representación del rostro en la *corteza motora primaria* hasta el núcleo motor facial; en esta concepción, las proyecciones corticobulbares homolaterales intactas se consideraban suficientes para motivar las contracciones de los músculos superiores del rostro. Sin embargo, en algunos estudios recientes con marcación de tractos en primates no humanos se sugirió una explicación diferente. En estos ensayos se demostraron dos hechos importantes que aclaran las relaciones entre las representaciones del rostro en la corteza cerebral y el núcleo motor facial. Primero, las proyecciones corticobulbares de la corteza motora primaria se dirigen


Representación facial en la corteza motora primaria derecha
Representación del rostro en el área motora cingular
A
B
C
Protuberancia
Nervio facial
Núcleo facial
Lesión de la neurona motora superior
Lesión de la neurona motora inferior
Debilidad de los músculos faciales inferiores
Debilidad de los músculos faciales superiores e inferiores

Organización de las proyecciones desde la corteza cerebral hasta el núcleo motor facial y los efectos de las lesiones de las neuronas motoras superior e inferior.

predominantemente hacia las columnas de células laterales en el núcleo motor facial contralateral, que controlan los movimientos de la musculatura perioral. Por lo tanto, las columnas de células más dorsales del núcleo motor facial que inervan los músculos faciales superiores no reciben una aferencia importante de la corteza motora primaria. Segundo, estas columnas de células dorsales están gobernadas por un área motora accesoria en la circunvolución cingular anterior, región cortical asociada con el procesamiento emocional (véase cap. 28). Por lo tanto, una interpretación mejor es que los accidentes cerebrovasculares que afectan la arteria cerebral media respetan la porción superior del rostro porque las neuronas motoras superiores relevantes se encuentran en el cíngulo, que está irrigado por la arteria cerebral media.

Estos estudios también permitieron resolver otro enigma. Los accidentes cerebrovasculares que afectan la arteria cerebral anterior o las lesiones subcorticales que interrumpen la proyección corticobulbar (lesión B de la figura) rara vez producen una paresia importante de los músculos faciales superiores. El respeto de estos músculos en estas situaciones puede surgir porque el área motora cingular envía proyecciones descendentes a través de la vía corticobulbar que se bifurcan e inervan las columnas de células motoras faciales dorsales a ambos lados del tronco del encéfalo. Por lo tanto, los músculos superiores de la expresión facial están controlados por aferencias simétricas desde las áreas motoras cingulares en ambos hemisferios.

Bibliografía

Jenny, A. B y C. B. Saper (1987) Organization of the facial nucleus and corticofacial projection in the monkey: A reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. Neurology 37: 930-939.

Kuypers, H. G. J. M. (1958) Corticobulbar connexions to the pons and lower brainstem in man. Brain 81: 364-489.

Morecraft, R. J., J. L. Louie, J. L. Herrick y K. S. Stilwell-Morecraft (2001) Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: A new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. Brain 124: 176-208.

nes que se observaron en los mapas somatosensitivos de la circunvolución postcentral (véase cap. 8). Así, la musculatura utilizada en las tareas que requieren control motor fino (como los movimientos del rostro y las manos) ocupa una cantidad mayor de espacio en el mapa que la que precisa un control motor menos específico (como el del tronco). En los recuadros C y D se consideran las implicaciones conductuales de los mapas motores corticales.

La introducción de microestimulación intracortical (un método de activación cortical más refinado) en la década de 1960 permitió obtener un conocimiento más detallado de los mapas motores. La microestimulación implica la aplicación de corrientes eléctricas de magnitud más pequeña que las utilizadas por Sherrington y Penfield. Al pasar la corriente a través del extremo aguzado de un microelectrodo metálico insertado en la corteza es posible estimular focalmente las neuronas motoras superiores en la capa V que se proyectan hasta el circuito de las neuronas motoras inferiores. Si bien la estimulación intracortical por lo general confirmó el mapa espacial de Penfield en la corteza motora, también mostró que la organización más fina del mapa es algo diferente a lo que se imaginaba la mayoría de los científicos en neurociencias. Por ejemplo, cuando se combinó microestimulación con registros de actividad eléctrica, aun las corrientes más pequeñas capaces de producir una respuesta iniciaron la excitación de varios músculos (y la inhibición simultánea de otros), lo que sugiere que el mapa representa movimientos organizados más que músculos individuales (véase recuadro C). Además, en el interior de las subdivisiones principales del mapa (p. ej., las regiones del brazo, el antebrazo o los dedos), era posible obtener un movimiento particular mediante la estimulación de sitios ampliamente separados, lo que indica que las neuronas en regiones cercanas están conectadas por circuitos locales para organizar

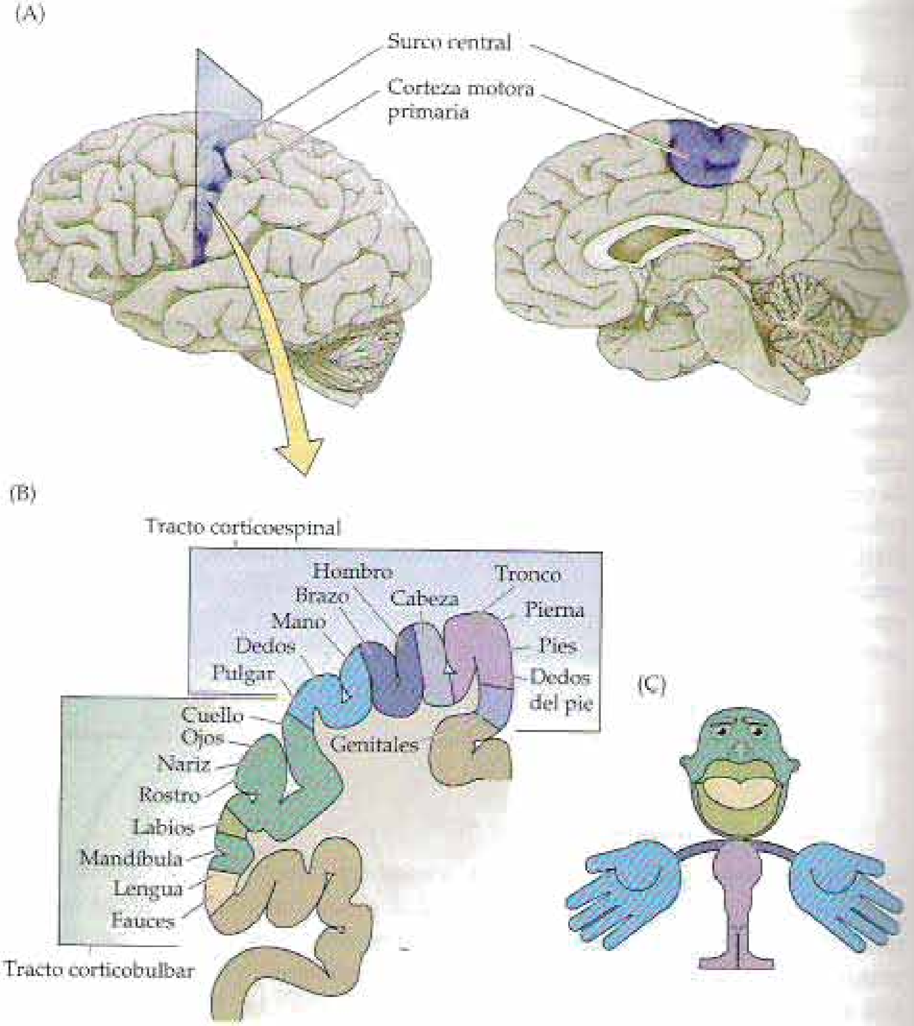


Fig. 16-9. Mapa topográfico de la musculatura corporal en la corteza motora primaria. **A.** Localización de la corteza motora primaria en la circunvolución precentral. **B.** Corte a lo largo de la circunvolución precentral, que muestra la organización somatotópica de la corteza motora. Las porciones más mediales de la corteza motora son responsables de controlar los músculos de las piernas; las más laterales controlan los músculos del rostro. **C.** Representación desproporcionada de distintas porciones de la musculatura corporal en la corteza motora. Las zonas que representan las partes del cuerpo que tienen una aptitud mayor para el control motor fino (como las manos y el rostro) ocupan un espacio más grande que las que realizan un control motor menos preciso (como el tronco).

movimientos específicos. Esta interpretación fue apoyada por la observación de que las regiones responsables de iniciar movimientos diferentes se superponen en grado sustancial.

Alrededor de la misma época en que se realizaban estos estudios, Ed Evarts y col. en los National Institutes of Health desarrollaban una técnica en la que se utilizaban microelectrodos implantados para registrar la actividad eléctrica de las neuronas motoras individuales en monos en estado de vigilia que realizaban movimientos. En estos experimentos se los entrenó para que realizaran distintas tareas motoras, lo que brindó un medio para correlacionar la actividad neuronal con los movimientos voluntarios. Evarts y su grupo observaron que la fuerza generada por los músculos en contracción cambiaba en función de la frecuencia de descarga de las neuronas motoras superiores. Además, las frecuencias de descarga de las neuronas activas a menudo cambiaban *antes* de los movimientos que involucraban fuerzas muy pequeñas. Por lo tanto, Evarts propuso que la corteza motora primaria contribuye con la fase inicial de reclutamiento de las neuronas motoras inferiores involucradas en la generación de movimientos finamente controlados. En otros experimentos se observó que la actividad de las neuronas motoras primarias no sólo se correlaciona con la magnitud, sino también con la dirección de la fuerza producida por los músculos. Así, algunas neuronas muestran una actividad progresivamente menor a medida que la dirección del movimiento se desvía de la "dirección preferida" de la neurona.

Otro adelanto se logró a mediados de la década de 1970 con la introducción de la promediación desencadenada por espigas (fig. 16-10). Mediante la correlación entre el cronometrado de las descargas de las neuronas corticales con los momentos de inicio de las contracciones generadas por los distintos músculos utilizados en un movimiento, este método proporciona una forma de medir la influencia de una neurona motora cortical única sobre una población de neuronas motoras inferiores en la médula espinal. El registro de la actividad de diferentes músculos a medida que los monos realizaban flexión o extensión de la muñeca demostró que la actividad de algunos músculos diferentes se facilita directamente por las descargas de una neurona motora superior dada. Este grupo de músculos periféricos se denomina "campo muscular" de la neurona motora superior. En promedio, el tamaño del campo muscular en la región de la muñeca es de dos a tres músculos por neurona motora superior. Estas observaciones confirmaron que las neuronas motoras superiores aisladas hacen contacto con varios grupos de neuronas motoras inferiores; los resultados también son consistentes con la conclusión general de que la actividad de las neuronas motoras superiores en la corteza codifica los movimientos y no los músculos individuales (véase recuadro C).

Por último, la cantidad relativa de actividad entre las grandes poblaciones neuronales parece codificar la dirección de los movimientos guiados por la visión. Así, se podría predecir la dirección de los movimientos en los monos al calcular un "vector de la población neuronal" derivado en forma simultánea de las descargas de neuronas motoras superiores que son "ampliamente moduladas" en el sentido de que descargan antes de los movimientos en muchas direcciones (fig. 16-11). Estas observaciones mostraron que las descargas de las neuronas motoras superiores individuales no pueden especificar la dirección del movimiento de un brazo, simplemente porque tienen una modulación muy amplia; en cambio, el movimiento de cada brazo debe ser codificado por las descargas simultáneas de una población grande de estas neuronas.

La corteza premotora

Un mosaico complejo de áreas interconectadas del lóbulo frontal que se ubican rostralmente a la corteza motora primaria también contribuye a las funciones motoras (véase fig. 16-7). Las neuronas motoras superiores de esta **corteza premotora** influyen en el comportamiento motor tanto por medio de conexiones recíprocas extensas con la corteza motora primaria como en forma directa mediante axones que se proyectan a través de las vías corticobulbares y corticoespinales para influir en las neuronas de circuito local y las neuronas motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal. En realidad, más del 30% de los axones en el tracto corticoespinal se origina en las neuronas de la corteza premotora. En general, distintos experimentos indican que la corteza premotora utiliza la información de otras regiones corticales para seleccionar los movimientos apropiados para el contexto de la acción (véase cap. 25).

Las funciones de la corteza premotora generalmente se consideran en términos de los componentes lateral y medial de esta región. Hasta el 65% de las neuronas de la **corteza premotora lateral** tiene respuestas relacionadas en el tiempo con la aparición de los movimientos; como sucede en el área motora primaria, muchas de estas células disparan con mayor intensidad en asocia-

Recuadro C

¿Qué representan los mapas motores?

Los estudios de estimulación eléctrica del neurocirujano Wilder Penfield y col. en seres humanos (y de Sherrington y con ulterioridad Clinton Woolsey y col. en animales de experimentación) demostraron claramente un mapa sistemático de la musculatura del cuerpo en la corteza motora primaria (véase texto). Sin embargo, la estructura fina de este mapa fue una fuente continua de controversia. ¿El mapa de la corteza motora es un "teclado de piano" para el control de los músculos individuales o es un mapa de movimientos, en el que los sitios específicos controlan numerosos grupos musculares que contribuyen a la generación de acciones particulares? Luego de los experimentos iniciales se indicó que el mapa en la corteza motora es una representación a escala perfecta de los músculos individuales. Por lo tanto, la estimulación de regiones pequeñas del mapa activaba músculos aislados, lo que sugirió que las columnas verticales de células en la corteza motora eran responsables de controlar las acciones de músculos particulares, así como se consideraba que las columnas en el mapa somatosensitivo analizaban tipos particulares de información del estímulo (véase cap. 8).

Sin embargo, en algunos estudios más recientes en los que se utilizaron técnicas anatómicas y fisiológicas se indicó que el mapa en la corteza motora es mucho más complejo que una representación columnar de músculos particulares. En la actualidad se sabe que los axones individuales del tracto piramidal terminan sobre conjuntos de neuronas motoras medulares que inervan diferentes músculos. Esta relación es evidente incluso para las neuronas en la representación de la mano en la corteza motora, la región que controla los movimientos más fraccionados y separados. Además, mediante algunos experimentos de microestimulación cortical se mostró que la contracción de un músculo aislado puede ser evocada por la estimulación en una amplia región de la corteza motora (aproximadamente de 2-3 mm en monos macacos) en forma de mosaico complejo. Parece probable que las conexiones horizontales en el interior de la corteza motora y los circuitos locales en la médula espinal creen conjuntos de neuronas que coordinan el patrón de descarga en la población de células del asta ventral que terminan por generar un movimiento dado.

Por lo tanto, si bien los mapas somatotópicos en la corteza motora generados por los primeros estudios son correctos en su topografía global, la estructura fina del mapa parece ser mucho más intrincada. El descubrimiento de los detalles de los mapas motores aún es la clave para comprender cómo los patrones de actividad en la corteza motora generan un movimiento dado.

Bibliografía

BARINACA, M. (1995) Remapping the motor cortex. Science 268: 1696–1698.

LEMON, R. (1988) The output map of the primate motor cortex. Trends Neurosci. 11: 501-506.

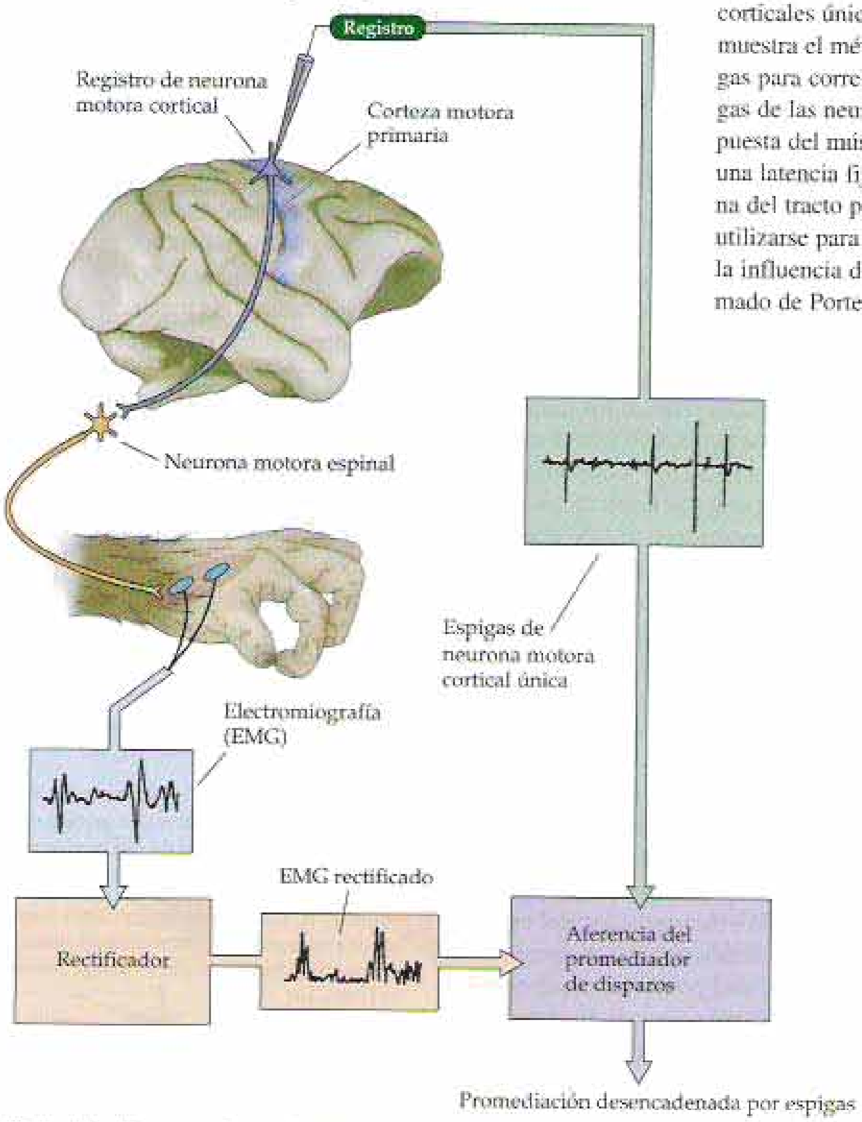
PENFIELD, W. Y E. BOLDREY (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied by electrical stimulation. Brain 60: 389-443.

SCHIEBER, M. H. Y L. S. HIBBARD (1993) How somatotopic is the motor cortex hand area? Science 261: 489-491.

WOOLSEY, C. N. (1958) Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. En *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, H. F. Harlow y C. N. Woolsey (eds.). Madison, WI: University of Wisconsin Press, pp. 63-81.

ción con los movimientos realizados en una dirección específica. Sin embargo, estas neuronas son en especial importantes en las tareas motoras condicionales. O sea que al contrario de las neuronas del área motora primaria, cuando se entrena un mono para que se mueva en diferentes direcciones en respuesta a una señal visual, las neuronas premotoras laterales moduladas en forma apropiada comienzan a disparar ante la aparición de la señal, mucho antes de que el mono reciba una señal para que realmente realice el movimiento. A medida que el animal aprende a asociar un nuevo indicio visual con el movimiento, las neuronas moduladas de manera apropiada comienzan a aumentar su frecuencia de descarga en el intervalo entre el indicio y el inicio de la señal para realizar el movimiento. En lugar de dirigir directamente la realización de un movimiento, parecen codificar la *intención* del mono para practicar un movi-

(A) Detección de facilitación posespiga


Registro
Registro de neurona motora cortical
Corteza motora primaria
Neurona motora espinal
Espigas de neurona motora cortical única
Electromiografía (EMG)
EMG rectificado
Rectificador
Aferencia del promediador de disparos
Promediación desencadenada por espigas

(B) Facilitación posespiga por la neurona motora cortical

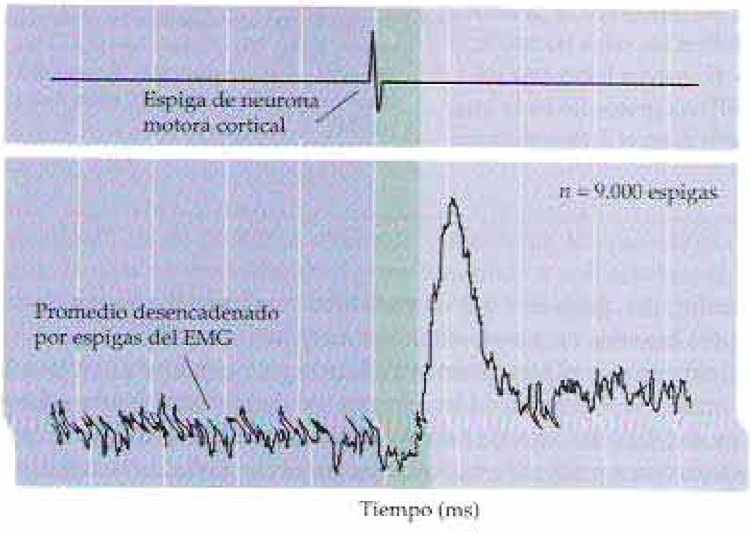


Fig. 16-10. Influencia de las neuronas motoras superiores corticales únicas sobre la actividad muscular. **A.** El diagrama muestra el método de promediación desencadenado por espigas para correlacionar la actividad muscular con las descargas de las neuronas motoras superiores únicas. **B.** La respuesta del músculo del pulgar (trazado inferior) sigue con una latencia fija a la descarga de espiga única de una neurona del tracto piramidal (trazado superior). Esta técnica puede utilizarse para determinar todos los músculos que están bajo la influencia de una neurona motora dada (véase texto). (Tomado de Porter y Lemon, 1993).

Recuadro D

Talentos sensitivomotores y espacio cortical

¿Los talentos sensitivomotores especiales, como la velocidad y la coordinación excepcionales que muestran los atletas, los bailarines de ballet o los concertistas talentosos son visibles en la estructura del sistema nervioso? El uso amplio de técnicas no invasivas de imágenes encefálicas (véase recuadro A en cap. 1) generó un torrente de estudios en los que se intentó responder este interrogante y otros relacionados. En la mayoría de los ensayos se intentó relacionar las habilidades sensitivomotoras particulares con la cantidad de espacio encefálico dedicado a estos talentos. Por ejemplo se diseñó un estudio destinado a violinistas, chelistas y guitarristas clásicos profesionales para mostrar que las representaciones de los dedos de la mano izquierda "que ejecutan" en la corteza somatosensitiva primaria derecha son más grandes que las representaciones correspondientes en los que no son músicos.

Aunque estos estudios en seres humanos aún son controvertidos (las técnicas son sólo semicuantitativas), la idea de que los talentos motores mayores (o cualquier otra habilidad) se reflejará en una cantidad mayor de espacio encefálico dedicado a esa tarea tiene sentido. En particular, las comparaciones entre las especies muestran que los talentos especiales siempre se basan en circuitos encefálicos proporcionadamente sofisticados, que significan más neuronas, más contactos sinápticos entre las neuronas y más células gliales de sostén, todos los cuales ocupan espacio en el interior del encéfalo. El tamaño y la proporción de las representaciones corporales en las cortezas somatosensitiva y motora primarias de distintos animales reflejan los matices específicos de las especies de discriminación mecanosensitiva y control motor. Así, las representaciones de las patas son desproporcionadamente grandes en la corteza somatosensitiva de los mapaches; las ratas y los ratones dedican mucho espacio cortical a las representaciones de sus bigotes faciales prominentes; y una fracción grande de la corteza somatosensitiva del topo de nariz rosada representa los apéndices nasales elaborados que proporcionan una información mecanosensitiva crítica a estas especies cavadoras. Se aprecia igualmente una relación entre la competencia conductual y la asignación del espacio en los animales en los que disminuyó una capacidad particular o que nunca la desarrollaron por completo, durante el curso de la evolución.

No obstante, aún no se sabe de qué modo se aplica este principio, si es que se aplica, a las variaciones de comportamiento entre los miembros de la misma especie, incluidos los seres humanos. Por ejemplo, no parece haber una asimetría hemisférica promedio en la asignación de espacio en el área somatosensitiva primaria o el área motora primaria, según las mediciones citoarquitectónicas. Se podría esperar cierta asimetría simplemente porque el 90% de los seres humanos utilizan la mano derecha cuando realizan tareas manuales desafiantes. Parece probable que los talentos sensitivomotores individuales entre los seres humanos se reflejen en la asignación de una cantidad apreciablemente diferente de espacio a esos comportamientos, pero sólo comienza a explorarse esta cuestión con métodos cuantitativos que son adecuados para este desafío.

Bibliografía

Catania, K. C. y J. H. Kaas (1995) Organization of the somatosensory cortex of the star-nosed mole. J. Comp. Neurol. 351: 549-567.

Elbert, T., C. Pantev, C. Wienbruch, B. Rockstroh y E. Taub (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 270: 305-307.

Welker, W. I. y S. Seidenstein (1959) Somatic sensory representation in the cerebral cortex of the raccoon (*Procyon lotos*). J. Comp. Neurol. 111: 469-501.

White, L. E., T. J. Andrews, C. Hulette, A. Richards, M. Groelle, J. Paydarfar y D. Purves (1997) Structure of the human sensorimotor system. II. Lateral symmetry. Cereb. Cortex 7: 31-47.

Woolsey, T. A. y H. Van der Loos (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Res. 17: 205-242.

miento particular; así, parecen estar en particular involucradas en la *selección* de movimientos basados en acontecimientos externos.

Otros indicios de que el área premotora lateral está vinculada con la selección de movimientos provienen de los efectos del daño cortical sobre el comportamiento motor. Las lesiones de esta región deterioran gravemente la capacidad de los monos para realizar tareas condicionales con indicios visuales, aun cuando pueden seguir respondiendo al estímulo visual y realizar el mismo

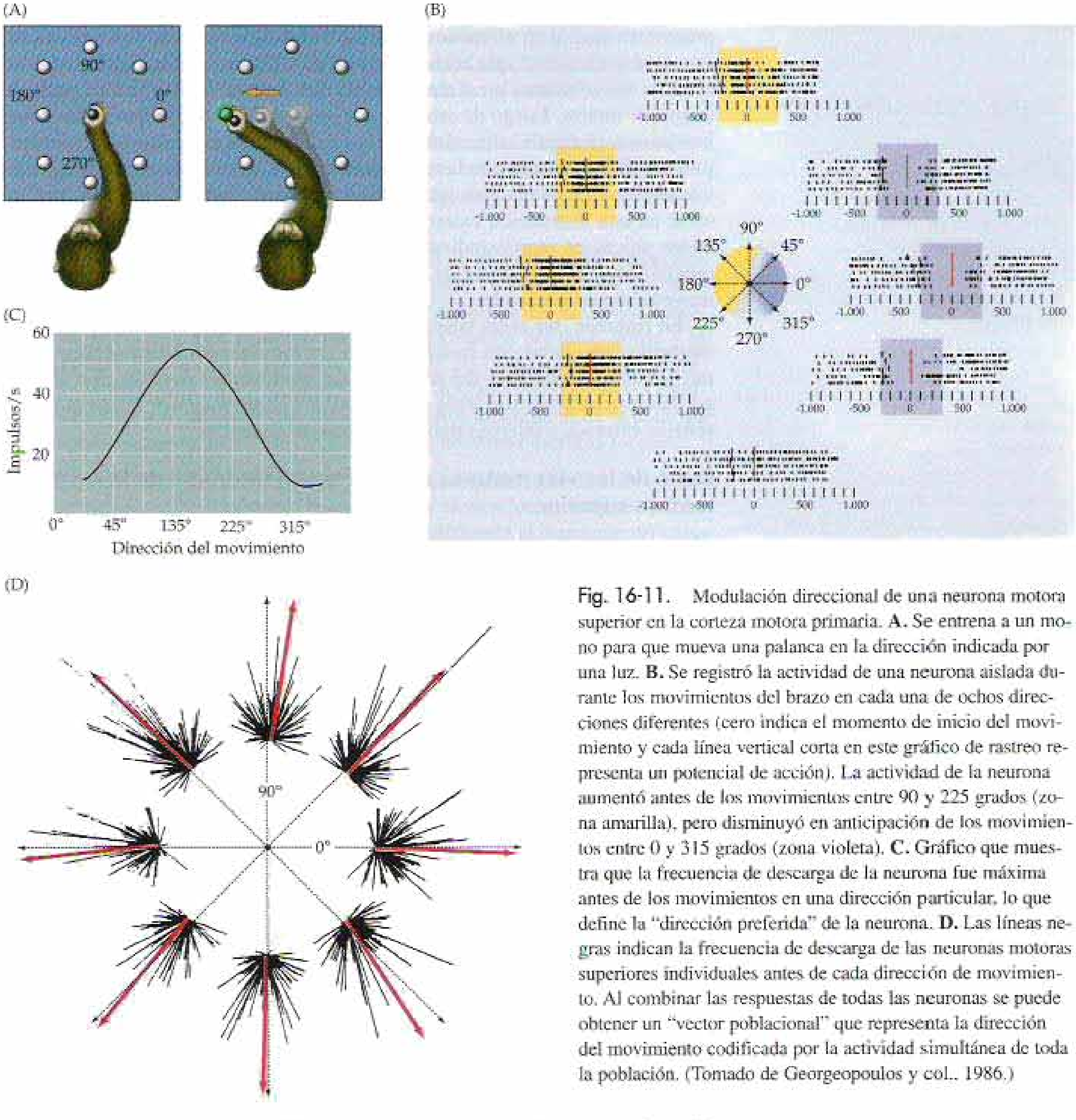


Fig. 16-11. Modulación direccional de una neurona motora superior en la corteza motora primaria. **A.** Se entrena a un mono para que mueva una palanca en la dirección indicada por una luz. **B.** Se registró la actividad de una neurona aislada durante los movimientos del brazo en cada una de ochos direcciones diferentes (cero indica el momento de inicio del movimiento y cada línea vertical corta en este gráfico de rastreo representa un potencial de acción). La actividad de la neurona aumentó antes de los movimientos entre 90 y 225 grados (zona amarilla), pero disminuyó en anticipación de los movimientos entre 0 y 315 grados (zona violeta). **C.** Gráfico que muestra que la frecuencia de descarga de la neurona fue máxima antes de los movimientos en una dirección particular, lo que define la "dirección preferida" de la neurona. **D.** Las líneas negras indican la frecuencia de descarga de las neuronas motoras superiores individuales antes de cada dirección de movimiento. Al combinar las respuestas de todas las neuronas se puede obtener un "vector poblacional" que representa la dirección del movimiento codificada por la actividad simultánea de toda la población. (Tomado de Georgeopoulos y col., 1986.)

movimiento en un contexto diferente. Asimismo, los pacientes con daño del lóbulo frontal tienen dificultad para aprender a seleccionar el movimiento particular que realizarán en respuesta a una señal visual, aun cuando comprenden las instrucciones y pueden realizar los movimientos. Los individuos con lesiones de la corteza premotora también pueden presentar dificultad para realizar movimientos en respuesta a órdenes verbales.

La corteza **premotora medial**, al igual que el área lateral, media la selección de movimientos. Sin embargo, esta región parece estar especializada en iniciar movimientos especificados por señales *internas* más que *externas*. Al contrario de las lesiones del área premotora lateral, la extirpación del área premotora medial en un mono reduce la cantidad de movimientos autoiniciados o "espontáneos" que realiza el animal, mientras que la capacidad para ejecutar movimientos en respuesta a señales externas en su mayor parte se mantiene intacta. Luego de estudios por imágenes se sugirió que en los seres humanos esta región cortical funciona de una forma muy similar. Por ejemplo, las TEP muestran que la región medial de la corteza premotora se activa cuando los sujetos realizan secuencias motoras de memoria (esto es, sin basarse en una instrucción externa). Según estas pruebas, los registros de unidades únicas en monos indican que muchas neuronas de la corteza motora medial comienzan a descargar uno o dos segundos antes del comienzo de un movimiento autoiniciado.

En resumen, las áreas lateral y medial de la corteza premotora están íntimamente vinculadas con la selección de un movimiento o una secuencia de movimientos específicos del repertorio de movimientos posibles. Sin embargo, las funciones de las áreas difieren en las contribuciones relativas de las señales externas e internas para el proceso de selección.

Daño de las vías motoras descendentes: síndrome de la neurona motora superior

La lesión de las neuronas motoras superiores es frecuente debido a la gran cantidad de corteza ocupada por las áreas motoras, y porque estas vías se extienden en todo el recorrido desde la corteza cerebral hasta el extremo inferior de la médula espinal. El daño de las vías motoras descendentes en cualquier sitio a lo largo de esta trayectoria da origen a un conjunto de síntomas denominado **síndrome de la neurona motora superior**.

Este cuadro clínico difiere mucho del síndrome de la neurona motora inferior descrito en el capítulo 15, e involucra un conjunto característico de déficit motores (cuadro 16-1). El daño de la corteza motora o de los axones motores descendentes en la cápsula interna produce una hipotonía inmediata de los músculos del lado contralateral del cuerpo y el rostro. Dada la organización topográfica del sistema motor, la identificación de las porciones específicas del cuerpo o el rostro que están afectadas ayuda a localizar el sitio de la lesión. Las manifestaciones agudas tienden a ser más graves en los brazos y las piernas: si se eleva y se libera la extremidad afectada, cae pasivamente y toda la actividad refleja del lado afectado está abolida. Por el contrario se suele preservar el control de los músculos del tronco, sea por las vías remanentes del tronco del encéfalo o por las proyecciones bilaterales de la vía corti-

CUADRO 16-1.
Signos y síntomas de las lesiones de las neuronas motoras superiores e inferiores

Síndrome de la neurona motora superior	*Síndrome de la neurona motora inferior*
Debilidad	Debilidad o parálisis
Espasticidad	Disminución de los reflejos superficiales
Hipertonía muscular	Reflejos profundos hipoactivos
Reflejos profundos hiperactivos	Hipotonía muscular
Clonus	Fasciculaciones y fibrilaciones
Signo de Babinski	Atrofia muscular grave
Pérdida de movimientos voluntarios finos	

coespinal a los circuitos locales que controlan la musculatura de la línea media. El período inicial de "hipotonía" luego de una lesión de las neuronas motoras superiores se denomina **shock espinal**, y refleja la actividad reducida de los circuitos espinales privados en forma súbita de las aferencias desde la corteza motora y el tronco del encéfalo.

Sin embargo, después de varios días, los circuitos de la médula espinal recuperan gran parte de su función por razones que no se conocen por completo. Después aparece un patrón consistente de signos y síntomas motores entre los que se incluyen:

1. *El signo de Babinski*. La respuesta normal en el adulto a los golpecitos en la planta del pie es la flexión del dedo gordo y a menudo de los otros dedos. Luego del daño de las vías descendentes de las neuronas motoras superiores, este estímulo produce la extensión del dedo gordo y la apertura en abanico de los otros dedos (fig. 16-12). Una respuesta similar se desarrolla en los lactantes antes de la maduración de la vía corticoespinal y se presume que indica un control incompleto de la neurona motora superior sobre los circuitos de las neuronas motoras locales.

2. *Espasticidad*. La espasticidad implica hipertonía muscular (recuadro E), reflejos de estiramiento hiperactivos y clonus (contracciones y relajaciones oscilatorias de los músculos en respuesta al estiramiento muscular). Las lesiones extensas de las neuronas motoras superiores también pueden acompañarse por rigidez de los músculos extensores de la pierna y flexores del brazo (denominada rigidez de descerebración; véase más adelante). Es probable que la espasticidad sea consecuencia de la eliminación de las influencias inhibidoras que ejerce la corteza sobre los centros posturales de los núcleos vestibulares y la formación reticular. Por ejemplo, en los animales de experimentación las lesiones de los núcleos vestibulares mejoran la espasticidad que sigue al daño del tracto corticoespinal. Ésta también se elimina al cortar las raíces dorsales, lo que sugiere que representa un aumento anormal de la *ganancia* de los reflejos de estiramiento medulares debido a la pérdida de inhibición descendente (véase cap. 15). Asimismo, se cree que este aumento de la ganancia explica el clonus (véase recuadro E).

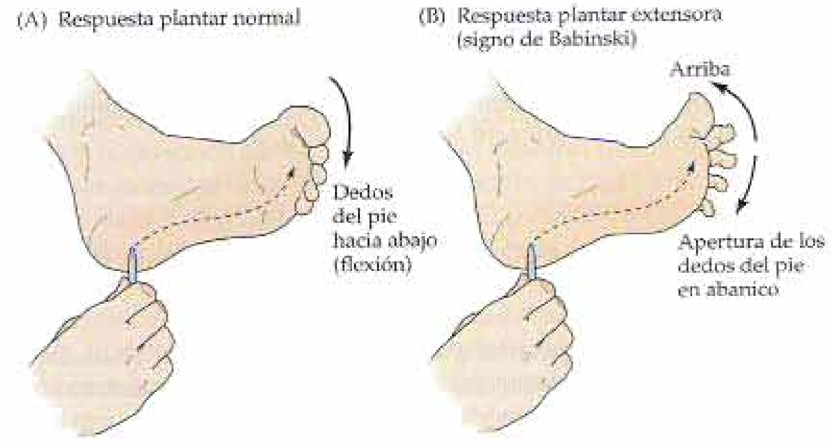

(A) Respuesta plantar normal
(B) Respuesta plantar extensora (signo de Babinski)
Arriba
Dedos del pie hacia abajo (flexión)
Apertura de los dedos del pie en abanico

Fig. 16-12. Signo de Babinski. Luego del daño de las vías corticoespinales descendentes, la estimulación de la planta del pie produce una apertura anormal en abanico de los dedos del pie y extensión del dedo gordo.

Recuadro E

Tono muscular

El tono muscular es el nivel de reposo de tensión en un músculo. En general, mantener un nivel apropiado de tono muscular permite que un músculo responda en forma óptima a las órdenes voluntarias o reflejas en un contexto dado. Por ejemplo, el tono en los músculos extensores de las piernas ayuda a mantener la postura durante la posición de pie. Al mantener los músculos en un estado de preparación para resistir el estiramiento, el tono en los músculos de las piernas impide que el grado de oscilación que normalmente se desarrolla mientras permanecemos de pie se torne demasiado grande. Durante algunas actividades como la deambulación o la carrera el nivel "de fondo" de tensión en los músculos de las piernas también ayuda a almacenar energía mecánica, aumentando, en efecto, las cualidades de resorte del tejido muscular. El tono muscular depende del nivel de reposo de descarga de las neuronas motoras alfa. La actividad en los aferentes del huso Ia –las neuronas responsables del reflejo de estiramiento– es el contribuyente principal a este nivel tónico de descarga. Como se describe en el capítulo 15, el sistema eferente γ (por su acción sobre las fibras musculares intrafusales) regula el nivel de actividad de reposo en los aferentes Ia y establece el nivel basal de actividad de las neuronas motoras alfa en ausencia de estiramiento muscular.

Desde el punto de vista clínico, para evaluar el tono muscular se juzga la resistencia de una extremidad del paciente al estiramiento pasivo. El daño de las neuronas motoras alfa o de los aferentes Ia que transmiten la información sensitiva hasta las neuronas motoras alfa produce una disminución del tono muscular, denominada hipotonía. En general, el daño de las vías descendentes que terminan en la médula espinal tiene el efecto opuesto, y conduce a un aumento en el tono muscular o hipertonía (excepto durante la fase de shock espinal, véase texto). Los cambios neurales responsables de la hipertonía luego del daño de los centros superiores no se conocen bien; sin embargo, al menos en parte, este cambio se debe a un incremento en la reactividad de las neuronas motoras α a las aferencias sensitivas Ia. Así, en animales de experimentación en los que se seccionaron las aferencias descendentes, se puede eliminar la hipertonía resultante cortando las raíces dorsales.

El aumento de la resistencia al movimiento pasivo luego del daño de los centros superiores se denomina espasticidad y se asocia con otros dos signos característicos: el de la navaja y el clonus. Cuando se lo estira inicialmente, un músculo espástico brinda un nivel alto de resistencia al estiramiento y luego cede de manera brusca, en forma muy similar a la hoja de un cuchillo de bolsillo (o navaja, en la antigua terminología). La hiperactividad del asa del reflejo de estiramiento es la razón para el aumento de la resistencia al estiramiento en el signo de la navaja. La base fisiológica para la inhibición que produce el colapso súbito del reflejo de estiramiento (y la pérdida del tono muscular) se considera que comprende la activación de los órganos tendinosos de Golgi (véase cap. 15).

El clonus se refiere a un patrón rítmico de contracciones (3-7 por segundo) debido al estiramiento y la descarga alternados de los husos musculares en un músculo espástico. El clonus se puede demostrar en los músculos flexores de la pierna empujando hacia arriba la planta del pie del paciente para que realice una dorsiflexión en el tobillo. Si hay daño de las vías descendentes, el mantenimiento laxo del tobillo en esta posición pone de manifiesto contracciones rítmicas de los músculos gastrocnemio y sóleo. Tanto el aumento en el tono muscular como las oscilaciones patológicas observadas luego del daño de las vías descendentes son muy diferentes del temblor de reposo y la rigidez en rueda dentada presentes en los trastornos de los ganglios basales como la enfermedad de Parkinson, fenómenos que se explican en los capítulos 17 y 18.

3. *Pérdida de la capacidad para realizar movimientos finos.* Si la lesión afecta las vías descendentes que controlan las neuronas motoras inferiores hacia las extremidades superiores, se pierde la capacidad para ejecutar movimientos finos (como los que realizan los dedos de la mano de manera independiente).

Si bien los signos y síntomas de la neurona motora superior pueden surgir como consecuencia de un daño en cualquier sitio a lo largo de las vías descendentes, la espasticidad que sigue al daño de las vías descendentes en la médula espinal es menos pronunciada que la que se observa luego de la afección de la corteza o la cápsula interna.

Por ejemplo, los músculos extensores en la pierna de un individuo con daño de la médula espinal no pueden sostener el peso corporal del individuo, mientras que los de un paciente con daño en el nivel cortical a menudo pueden hacerlo. Por otra parte, las lesiones que interrumpen las vías descendentes en el tronco del encéfalo por arriba del nivel de los núcleos vestibulares pero por debajo del nivel del núcleo rojo producen un tono extensor incluso mayor que el observado luego del daño de las regiones superiores. Sherrington, que describió por primera vez este fenómeno, denominó al aumento del tono **rigidez de descerebración**. En el gato, el tono extensor en las cuatro extremidades es tan grande después de las lesiones que respetan los tractos vestibuloespinales que el animal puede permanecer de pie sin apoyo. Los pacientes con lesión grave del tronco del encéfalo a nivel de la protuberancia pueden mostrar signos similares de descerebración, esto es, brazos y piernas rígidamente extendidos, mandíbula cerrada y cuello retraído. Es probable que la hipertonía relativamente mayor después del daño del sistema nervioso por encima del nivel de la médula espinal se explique por la actividad remanente de las vías descendentes intactas desde los núcleos vestibulares y la formación reticular, que tienen una influencia excitadora neta sobre estos reflejos de estiramiento.

Resumen

Dos conjuntos de vías de neuronas motoras superiores efectúan contribuciones diferentes al control del circuito local del tronco del encéfalo y la médula espinal. Un conjunto se origina en las neuronas de los centros del tronco del encéfalo –fundamentalmente en la formación reticular y los núcleos vestibulares–, y es responsable de la regulación postural. La formación reticular es en especial importante para el control de la postura por *anteroalimentación* (o sea, los movimientos que se desarrollan antes de un cambio en la estabilidad corporal). Por el contrario, las neuronas de los núcleos vestibulares que se proyectan hacia la médula espinal son sobre todo importantes en los mecanismos posturales de *retroalimentación* (esto es, para producir movimientos generados en respuesta a señales sensitivas que indican una alteración postural existente). La otra vía importante de neuronas motoras superiores se origina en el lóbulo frontal e implica proyecciones desde la corteza motora primaria y las áreas premotoras cercanas. Las cortezas premotoras son responsables de la planificación y la selección de los movimientos, mientras que la corteza motora primaria es responsable de su ejecución. La corteza motora ejerce su influencia en los movimientos *directamente* por medio del contacto con las neuronas motoras inferiores y las neuronas de circuito local en la médula espinal y el tronco del encéfalo, e *indirectamente* mediante la inervación de las neuronas de los centros del tronco del encéfalo (en este caso, la formación reticular y el núcleo rojo) que a su vez se proyectan hacia las neuronas motoras inferiores y los circuitos. Si bien las vías del tronco del encéfalo pueden organizar en forma independiente el control motor grosero, las proyecciones directas desde la corteza motora hasta las neuronas de circuito local en el tronco del encéfalo y la médula espinal son esenciales para los movimientos fraccionados finos de las porciones distales de las extremidades, la lengua y el rostro que son en especial importantes en nuestras vidas cotidianas.

Lecturas adicionales

Revisiones

DUM, R. P. Y P. L. STRICK (2002) Motor areas in the frontal lobe of the primate. Physiol. Behav. 77: 677-682.

GAHERY, Y. Y J. MASSION (1981) Coordination between posture and movement. Trends Neurosci. 4: 199-202.

GEORGEOPOULOS, A. P., M. TAIRA Y A. LUKA-SHIN (1993) Cognitive neurophysiology of the motor cortex. Science 260: 47-52.

KUYPERS, H. G. J. M. (1981) Anatomy of the descending pathways. En *Handbook of Physiology*, Sección 1: *The Nervous System*, volumen II, *Motor Control*, parte 1, V. B. Brooks (ed.). Bethesda, MD American Physiological Society.

NASHNER, L. M. (1979) Organization and programming of motor activity during posture control. En *Reflex Control of Posture and Movement*, R. Granit y O. Pompeiano (eds.). Prog. Brain Res. 50: 177-184.

NASHNER, L. M. (1982) Adaptation of human movement to altered environments. Trends Neurosci. 5: 358-361.

SHERRINGTON, C. Y S. F. GRUNBAUM (1901) Observations on the physiology of the cerebral cortex of some of the higher apes. Proc. Roy. Soc. 69: 206-209.

Artículos originales importantes

EVARTS, E. V. (1981) Functional studies of the motor cortex. En *The Organization of the Cerebral Cortex*, F. O. Schmitt, F. G. Worden, G. Adelman y S. G. Dennis (eds.). Cambridge MA: MIT Press, pp. 199-236.

GRAZIANO, M. S., C. C. TAYLOR, T. MOORE Y D. F. COOKE (2002) The cortical control of movement revisited. Neuron 36: 349-362.

FETZ, E. E. Y P. D. CHENEY (1978) Muscle fields of primate corticomotoneuronal cells. J. Physiol. (Paris) 74: 239-245.

FETZ, E. E. Y P. D. CHENEY (1980) Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. J. Neurophysiol. 44: 751-772.

GEORGEOPOULOS, A. P., A. B. SWARTZ Y R. E. KETTER (1986) Neuronal population coding of movement direction. Science 233: 1416-1419.

LAWRENCE, D. G. Y H. G. J. M. KUYPERS (1968) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. Brain 91: 1-14.

MITZ, A. R., M. GODSCHALK Y S. P. WISE (1991) Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: Activity during the acquisition of conditional motor associations. J. Neurosci. 11: 1855-1872.

ROLAND, P. E., B. LARSEN, N. A. LASSEN Y E. SKINHOF (1980) Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. J. Neurophysiol. 43: 118-136.

SANES, J. N. Y W. TRUCCOLO (2003) Motor "binding": Do functional assemblies in primary motor cortex have a role? Neuron 38: 115-125.

Libros

ASANUMA, H. (1989) *The Motor Cortex*. New York: Raven Press.

BRODAL, A. (1981) *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3ª ed. New York: Oxford University Press.

BROOKS, V. B. (1986) *The Neural Basis of Motor Control*. New York: Oxford University Press.

PASSINGHAM, R. (1993) *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford: Oxford University Press.

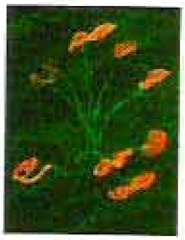
PENFIELD, W. Y T. RASMUSSEN (1950) *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Macmillan.

PHILLIPS, C. G. Y R. PORTER (1977) *Corticospinal Neurons: Their Role in Movement*. London: Academic Press.

PORTER, R. Y R. LEMON (1993) *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. Oxford. Oxford University Press.

SHERRINGTON, C. (1947) *The Integrative Action of the Nervous System*, 2ª ed. New Haven: Yale University Press.

SJÖLUND, B. Y A. BJÖRKLUND (1982) *Brainstem Control of Spinal Mechanisms*. Amsterdam: Elsevier.



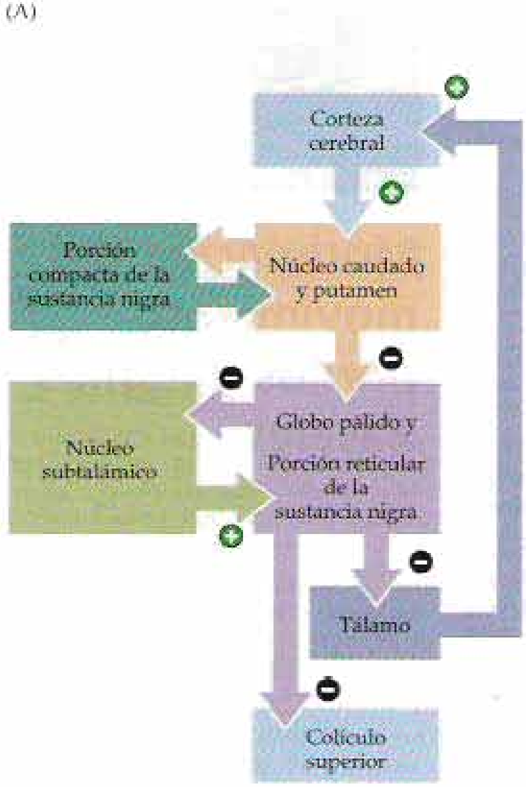
Modulación del movimiento por los ganglios basales

s generales

se describió en el capítulo anterior, las regiones motoras de la cor-
l tronco del encéfalo contienen neuronas motoras superiores que ini-
ovimiento al controlar la actividad de las neuronas de circuito local
ronas motoras inferiores en el tronco del encéfalo y la médula espi-
ste capítulo y el siguiente se explican dos regiones adicionales del
que son importantes en el control motor: los ganglios basales y el
Al contrario de los componentes del sistema motor que albergan las
motoras superiores, los ganglios basales y el cerebelo no se proyec-
amente hasta las neuronas de circuito local ni las neuronas motoras
; en cambio, influyen en el movimiento mediante la regulación de
ad de las neuronas motoras superiores. El término *ganglios basales*
a un conjunto grande y funcionalmente diverso de núcleos que se
ofundos en el interior de los hemisferios cerebrales. El subconjunto
úcleos que son relevantes para esta explicación de la función moto-
ra el caudado, el putamen y el globo pálido. Otras dos estructuras,
ia nigra en la base del mesencéfalo y el núcleo subtalámico en el tá-
ral, están íntimamente asociadas con las funciones motoras de es-
os de los ganglios basales y se incluyen en esta explicación. Los
ntes motores de los ganglios basales, junto con la sustancia nigra y
subtalámico, forman efectivamente un asa subcortical que relacio-
or parte de las áreas de la corteza con las neuronas motoras supe-
la corteza motora primaria y la corteza premotora, así como en el
encéfalo. Las neuronas de esta asa responden antes de los movi-
durante ellos, y sus efectos sobre las neuronas motoras superiores
arios para el curso normal de los movimientos voluntarios. Cuando
uno de estos componentes de los ganglios basales o las estructuras
el paciente no puede cambiar suavemente entre los comandos que
movimiento y los que lo terminan. Los movimientos alterados re-
pueden comprenderse como consecuencia de la actividad anormal
ronas motoras superiores en ausencia del control supervisor que
nte proporcionan los ganglios basales.

ones hacia los ganglios basales

cleos motores de los ganglios basales se dividen en varios grupos
nente distintos (fig. 17-1). El primero y el más grande se denomi-
estriado, e incluye el **núcleo caudado** y el **putamen**. Estas dos
nes del cuerpo estriado comprenden la zona de *aferencias* de los
asales, y sus neuronas son el destino de la mayor parte de las vías
can este complejo desde otras partes del encéfalo (fig. 17-2). El


(A)
+
Corteza cerebral
+
Porción compacta de la sustancia nigra
Núcleo caudado y putamen
−
−
Núcleo subtalámico
Globo pálido y
Porción reticular de la sustancia nigra
+
−
Tálamo
−
Colículo superior

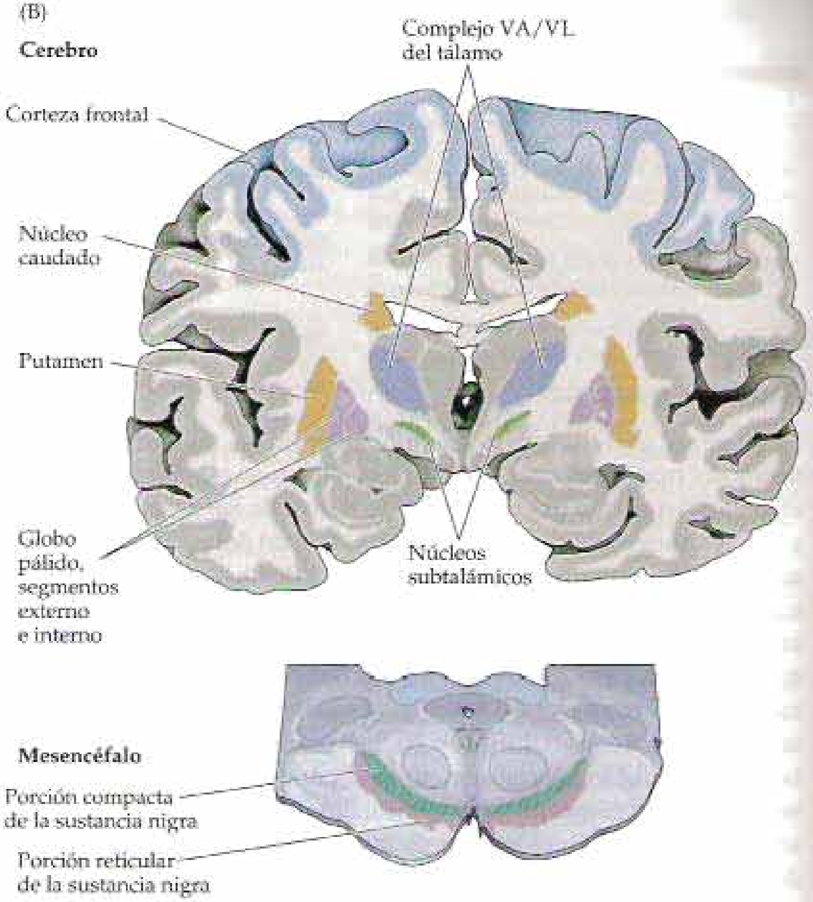

(B)
Cerebro
Complejo VA/VL del tálamo
Corteza frontal
Núcleo caudado
Putamen
Globo pálido, segmentos externo e interno
Núcleos subtalámicos
Mesencéfalo
Porción compacta de la sustancia nigra
Porción reticular de la sustancia nigra

Fig. 17-1. Componentes motores de los ganglios basales humanos. **A.** Circuitos básicos de las vías de los ganglios basales; (+) y (-) indican conexiones excitadoras e inhibidoras. **B.** Corte coronal idealizado a través del encéfalo que muestra las localizaciones anatómicas de las estructuras involucradas en la vía de los ganglios basales. La mayor parte de estas estructuras se encuentra en el telencéfalo, aunque la sustancia nigra está en el mesencéfalo y los núcleos talámicos y subtalámicos están en el diencéfalo. Los núcleos talámicos ventrales anterior y lateral (complejo VA/VL) son las estructuras diana de los ganglios basales, que transmiten los efectos moduladores de los ganglios basales a las neuronas motoras superiores en la corteza.

nombre cuerpo estriado, que significa "cuerpo con bandas", que los fascículos de axones que atraviesan el núcleo caudado y el putamen conducen a su aspecto estriado cuando se secciona transversalmente. Los destinos de los axones que provienen de la corteza son las dendritas de una clase de células denominadas **neuronas espinosas medianas** en el cuerpo estriado (fig. 17-3). Los árboles dendríticos grandes de estas neuronas les permiten integrar las aferencias de distintas estructuras corticales, talámicas y del tronco del encéfalo. Los axones que nacen en las neuronas espinosas medianas convergen sobre neuronas en el globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra. Éstos son las fuentes principales de *eferencias* del complejo de los ganglios basales.

Casi todas las regiones de la neocorteza se proyectan directamente hacia el cuerpo estriado, lo que convierte a la corteza cerebral por lejos en el origen de la aferencia más grande hacia los ganglios basales. En efecto, las únicas áreas corticales que no se proyectan hacia el cuerpo estriado son las cortezas visual primaria y auditiva primaria (fig. 17-4). De las áreas corticales que inervan el cuerpo estriado, las proyecciones más importantes provienen de las áreas de asociación en los lóbulos frontal y parietal, pero también hay contribuciones sustanciales de las cortezas temporal, insular y cingular. Todas estas proyecciones, que se denominan en conjunto **vía corticoestriatal**, atraviesan la cápsula interna para alcanzar directamente el núcleo caudado y el putamen (véase fig. 17-2).

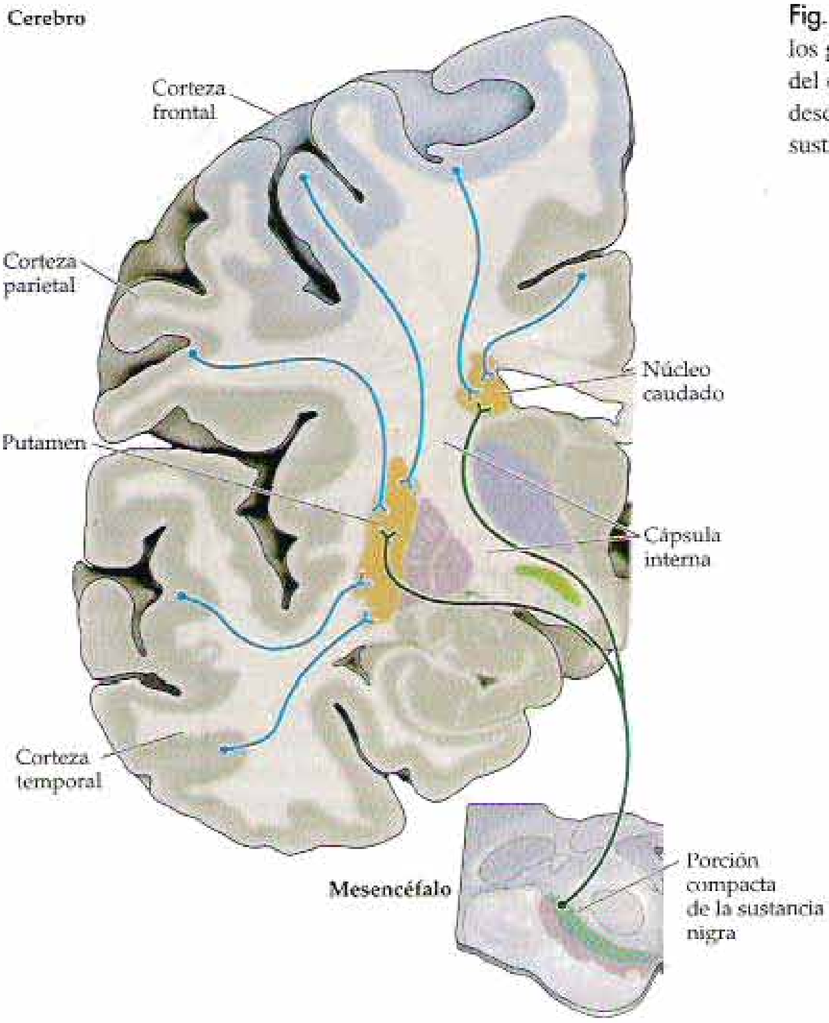


Fig. 17-2. Organización anatómica de las aferencias a los ganglios basales. Corte coronal idealizado a través del encéfalo humano, que muestra las proyecciones desde la corteza cerebral y la porción compacta de la sustancia nigra hasta el núcleo caudado y el putamen.

Sin embargo, las aferencias corticales hacia el núcleo caudado y el putamen no son equivalentes, y las diferencias reflejan diversidades funcionales entre estos dos núcleos. El núcleo caudado recibe proyecciones corticales fundamentalmente de las cortezas de asociación polimodales y de las áreas motoras en el lóbulo frontal que controlan los movimientos oculares. Como su nombre lo indica, las cortezas de asociación no procesan tipo alguno de asociación sensitiva; más bien reciben aferencias de algunas cortezas sensitivas primarias y secundarias, y los núcleos talámicos asociados (véase cap. 25). Por su parte, el putamen recibe aferencias desde las cortezas somatosensitivas primaria y secundaria en el lóbulo parietal, las cortezas visuales secundarias (extraestriada) en los lóbulos occipital y temporal, las cortezas premotora y motora en el lóbulo frontal, y las áreas de asociación auditiva en el lóbulo temporal. La proyección de diferentes áreas corticales hacia distintas regiones del cuerpo estriado implica que la vía corticoestriatal presenta numerosas vías paralelas que cumplen diferentes funciones diversas. Esta interpretación se sustenta en la observación de que la segregación se mantiene en las estructuras que reciben proyecciones del cuerpo estriado, y en las vías que se proyectan desde los ganglios basales hacia otras regiones encefálicas.

Hay otras indicaciones de que el cuerpo estriado está subdividido desde el punto de vista funcional según sus aferencias. Por ejemplo, las proyecciones

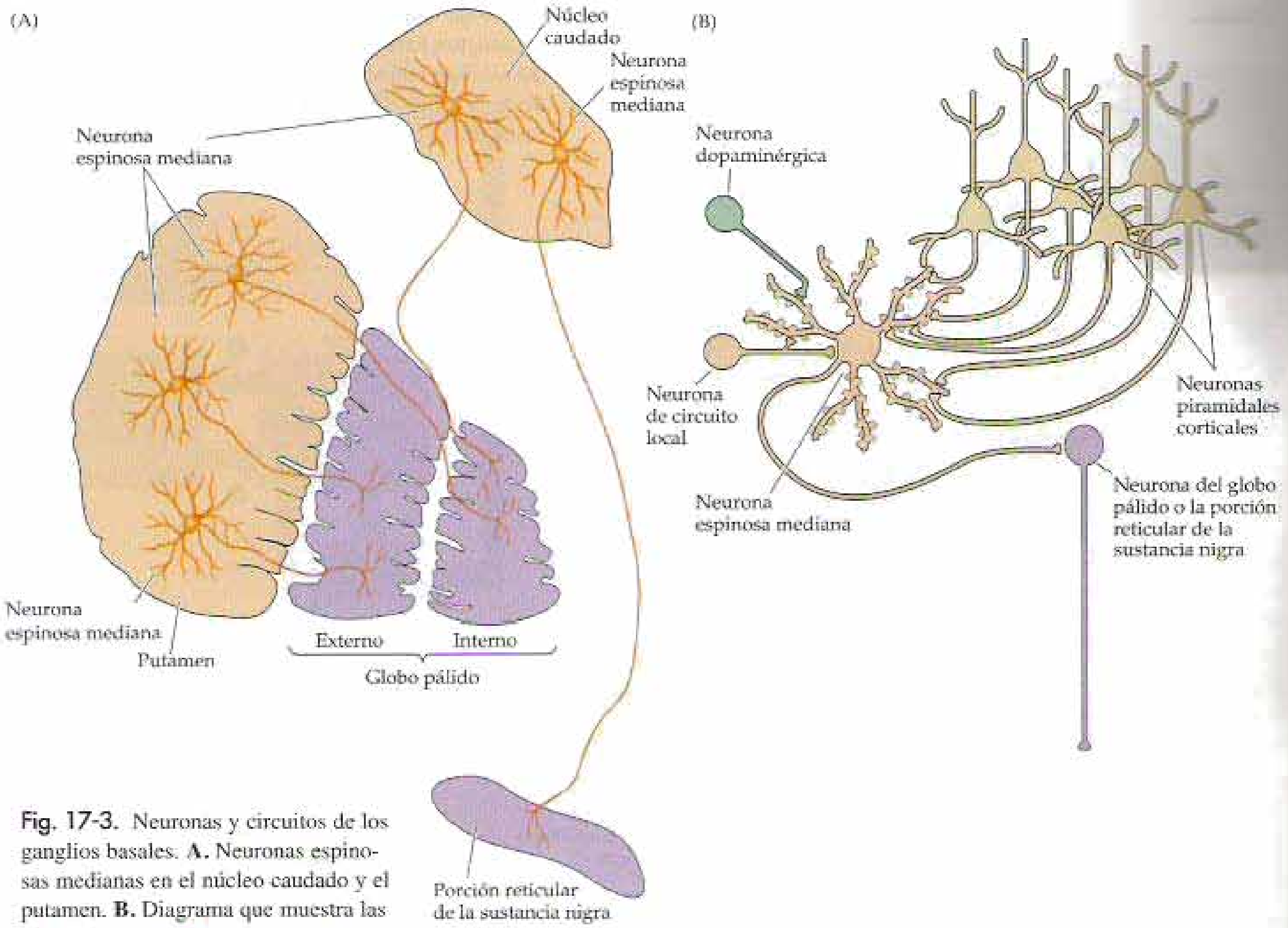

(A)
Núcleo caudado
Neurona espinosa mediana
Neurona espinosa mediana
Neurona espinosa mediana
Putamen
Externo
Interno
Globo pálido
Porción reticular de la sustancia nigra
(B)
Neurona dopaminérgica
Neurona de circuito local
Neurona espinosa mediana
Neuronas piramidales corticales
Neurona del globo pálido o la porción reticular de la sustancia nigra

Fig. 17-3. Neuronas y circuitos de los ganglios basales. **A.** Neuronas espinosas medianas en el núcleo caudado y el putamen. **B.** Diagrama que muestra las aferencias convergentes en una neurona espinosa mediana desde neuronas corticales, células dopaminérgicas de la sustancia nigra y neuronas de circuito local. La eferencia primaria de las neuronas espinosas medianas se produce hacia el globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra.

desde las cortezas visual y somatosensitiva tienen su representación topográfica en el interior de diferentes regiones del putamen. Además, las áreas corticales que están interconectadas funcionalmente a nivel de la corteza dan origen a proyecciones que se superponen en gran medida en el cuerpo estriado. En algunos estudios anatómicos de Ann Graybiel y col. en el Massachussets Institute of Technology se observó que las regiones de diferentes áreas corticales vinculadas con la mano (véase cap. 8) convergen en bandas rostrocaudales específicas en el interior del cuerpo estriado; por el contrario, las regiones en las mismas áreas corticales vinculadas con la pierna convergen en otras bandas estriatales. Por lo tanto, estas bandas rostrocaudales parecen ser unidades funcionales vinculadas con el movimiento de regiones específicas del cuerpo. En otro estudio del mismo grupo se mostró que cuanto más extensamente interconectadas estén las áreas corticales por las vías corticocorticales, mayor será la superposición de sus proyecciones hacia el cuerpo estriado.

Otra indicación de la subdivisión funcional en el interior del cuerpo estriado es la distribución espacial de diferentes tipos de neuronas espinosas medianas. Aunque éstas se encuentran en todo el cuerpo estriado, se presentan en grupos de células denominados "parches" o "estriosomas", en una "matriz" circundante de células distintas desde el punto de vista neuroquímico. Si

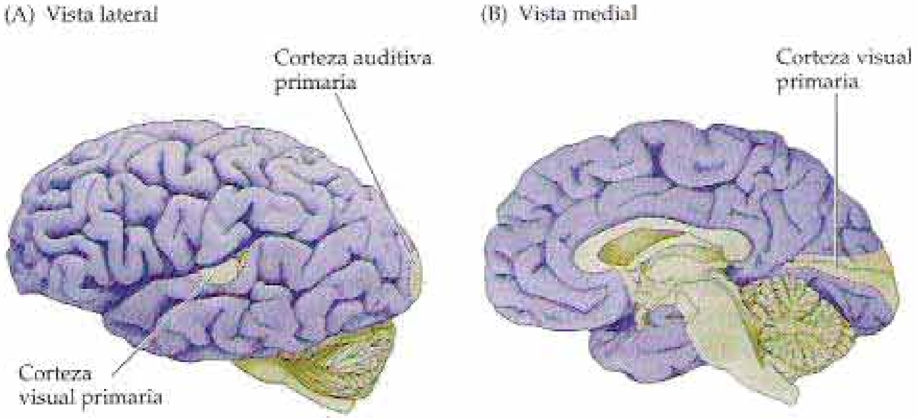


Fig. 17-4. Regiones de la corteza cerebral (se muestran en violeta) que se proyectan hacia el núcleo caudado, el putamen y el cuerpo estriado ventral (véase recuadro C) en las vistas lateral (**A**) y medial (**B**). El núcleo caudado, el putamen y el cuerpo estriado ventral reciben proyecciones corticales fundamentalmente de las áreas de asociación de los lóbulos frontal, parietal y temporal.

bien la distinción entre los parches y la matriz sólo se basaba originariamente en las diferencias de los tipos de neuropéptidos que contenían las neuronas espinosas medianas en las dos regiones, en la actualidad se sabe que los tipos celulares difieren también en los orígenes de sus aferencias desde la corteza y en los destinos de sus proyecciones hacia otras partes de los ganglios basales. Por ejemplo, aun cuando la mayor parte de las áreas corticales se proyectan hasta las neuronas espinosas medianas de los dos compartimientos, las áreas límbicas de la corteza (como la circunvolución cingular; véase cap. 28) tienen más proyecciones hacia los parches, mientras que las áreas motora y somatosensitiva se proyectan en mayor medida hacia las neuronas de la matriz. Estas diferencias en la conectividad de las neuronas espinosas medianas en los parches y la matriz apoyan la conclusión de que vías funcionalmente distintas se proyectan en paralelo desde la corteza hasta el cuerpo estriado.

No se conoce la naturaleza de las señales que se transmiten hasta el núcleo caudado y el putamen desde la corteza. Sin embargo, se sabe que los axones colaterales de las vías corticocorticales, corticotalámicas y corticoespinales forman sinapsis glutamatérgicas excitadoras sobre las espinas dendríticas de las neuronas espinosas medianas (véase fig. 17-3B). La disposición de estas sinapsis corticales es tal que la cantidad de contactos que establecen un axón cortical individual y una sola célula espinosa mediana es muy pequeña, mientras que la cantidad de neuronas espinosas que hacen contacto con un solo axón es extremadamente grande. Esta divergencia de las terminales axónicas permite que una neurona espinosa mediana única integre las influencias de miles de células corticales.

Las neuronas espinosas medianas también reciben aferencias no corticales de interneuronas, desde los núcleos de la línea media e intralaminares del tálamo, y de los núcleos aminérgicos del tronco del encéfalo. Al contrario de las aferencias corticales hacia las espinas dendríticas, las sinapsis de las neuronas de circuito local y talámicas se hacen sobre los cuerpos de las dendritas y próximas al soma celular, donde pueden modular la eficacia de la activación sináptica cortical que llega desde las dendritas más distales. Las aferencias aminérgicas son dopaminérgicas y se originan en una subdivisión de la sustancia nigra denominada **porción compacta** debido a sus células densamente empaquetadas. Las sinapsis dopaminérgicas se localizan sobre la base de la espina, en estrecha proximidad con las sinapsis corticales, donde modulan en forma más directa las aferencias corticales (vése fig. 17-3B). En consecuencia, las aferencias provenientes de la corteza y de la porción compacta de la sustancia nigra se encuentran relativamente lejos del segmento inicial del axón de las neuronas espinosas medianas, donde se genera el impulso nervioso. Por lo tanto, las neuronas espinosas medianas deben recibir simultáneamente muchas aferencias excitadoras desde neuronas corticales y nígricas para volverse activas. En consecuencia, suelen ser silenciosas.

Cuando las neuronas espinosas medianas se tornan activas, su descarga se asocia con el desarrollo de un movimiento. Algunos registros extracelulares muestran que en los casos típicos estas neuronas aumentan su frecuencia de descarga inmediatamente antes de un movimiento inminente. Las neuronas del putamen tienden a descargar antes de los movimientos corporales, mientras que las del núcleo caudado descargan antes de los movimientos oculares. Es evidente que estas descargas anticipatorias forman parte de un proceso de selección de movimientos; de hecho, pueden preceder al inicio del movimiento hasta en varios segundos. Algunos registros similares también mostraron que las descargas de algunas neuronas estriatales varían según la localización en el espacio de la *estructura diana* de un movimiento, más que con la posición de inicio de la extremidad en relación con la estructura diana. Por lo tanto, la actividad de estas células puede codificar la decisión de moverse hacia la estructura diana, en lugar de codificar simplemente la dirección y la amplitud del movimiento real necesario para alcanzarla.

Proyecciones desde los ganglios basales hacia otras regiones encefálicas

Las neuronas espinosas medianas del núcleo caudado y el putamen dan origen a proyecciones GABAérgicas inhibidoras que terminan en otro par de núcleos en el complejo de los ganglios basales: la **división interna del globo pálido** y una región específica de la sustancia nigra denominada **porción reticular** (porque, al contrario de la porción compacta, los axones que la atraviesan le dan un aspecto reticular). Estos núcleos a su vez constituyen las fuentes principales de las eferencias desde los ganglios basales (fig. 17-5). El globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra tienen funciones eferentes similares. De hecho, en algunos estudios del desarrollo se observó que la porción reticular es en realidad parte del globo pálido, aunque los dos finalmente están separados por fibras de la cápsula interna. Las proyecciones estriatales hasta estos dos núcleos se asemejan a las vías corticoestriatales, ya que terminan en bandas rostrocaudales, cuya localización varía con la de sus orígenes en el estriado.

Una característica notable de las proyecciones desde las neuronas espinosas medianas hacia el globo pálido y la sustancia nigra es el grado de su convergencia sobre las células del globo pálido y reticulares. Por ejemplo, en los seres humanos el cuerpo estriado contiene alrededor de 100 millones de neuronas, un 75% de las cuales son neuronas espinosas medianas. Por el contrario, el destino principal de sus axones, el globo pálido, comprende sólo unas 700.000 células. Así, en promedio más de 100 neuronas espinosas medianas inervan cada célula del globo pálido.

Las neuronas eferentes del globo pálido interno y la porción reticular de la sustancia nigra en conjunto dan origen a las vías principales que conectan los ganglios basales con las neuronas motoras superiores localizadas en la corteza y en el tronco del encéfalo (véase fig. 17-5). La vía hasta la corteza se origina fundamentalmente en el globo pálido interno y alcanza la corteza motora después de un relevo en los **núcleos ventral anterior** y **ventral late-**

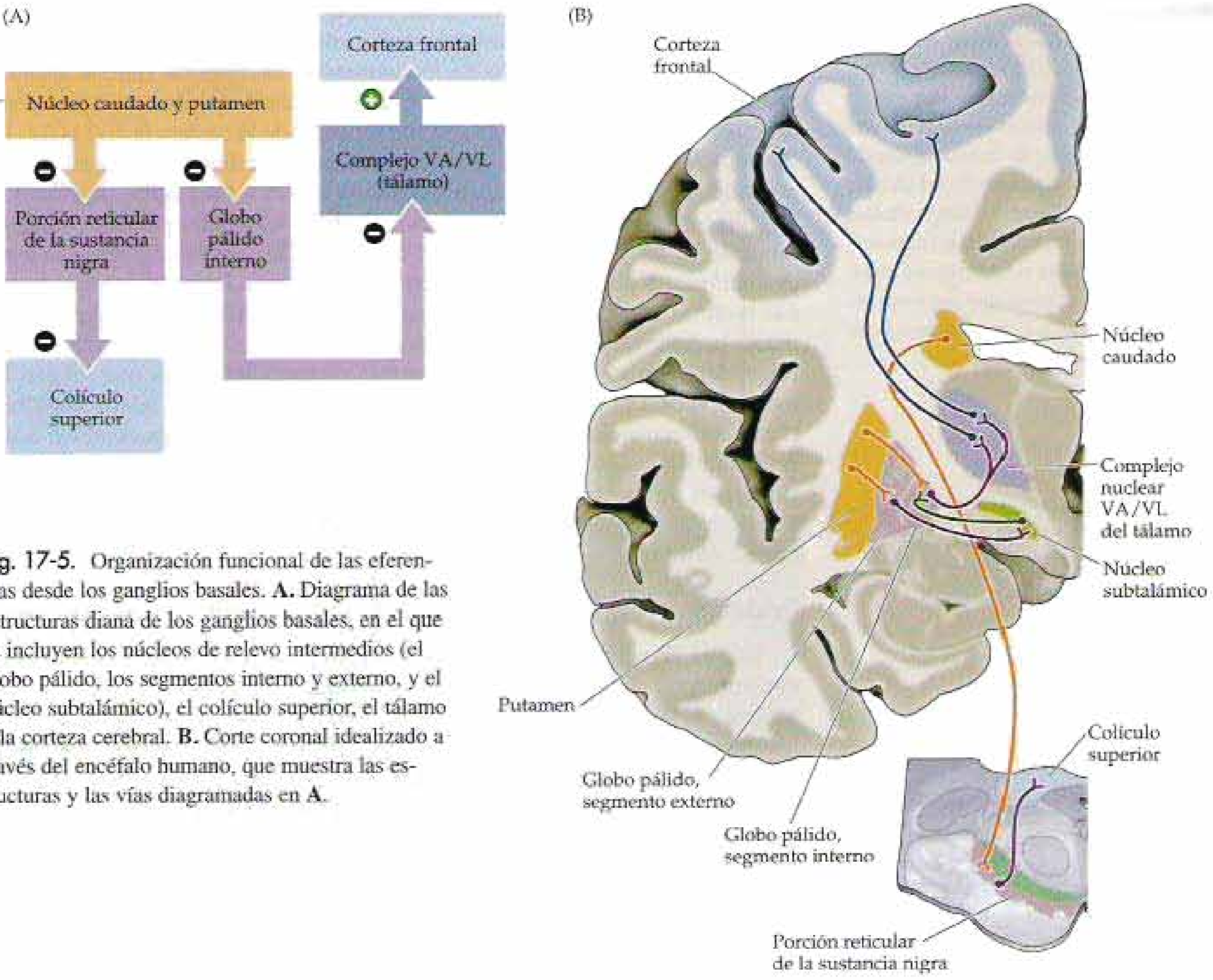

(A)
Corteza frontal
Núcleo caudado y putamen
Complejo VA/VL (tálamo)
Porción reticular de la sustancia nigra
Globo pálido interno
Colículo superior
(B)
Corteza frontal
Núcleo caudado
Complejo nuclear VA/VL del tálamo
Núcleo subtalámico
Putamen
Colículo superior
Globo pálido, segmento externo
Globo pálido, segmento interno
Porción reticular de la sustancia nigra

Fig. 17-5. Organización funcional de las eferencias desde los ganglios basales. **A.** Diagrama de las estructuras diana de los ganglios basales, en el que se incluyen los núcleos de relevo intermedios (el globo pálido, los segmentos interno y externo, y el núcleo subtalámico), el colículo superior, el tálamo y la corteza cerebral. **B.** Corte coronal idealizado a través del encéfalo humano, que muestra las estructuras y las vías diagramadas en **A.**

ral del tálamo dorsal. Estos núcleos talámicos se proyectan directamente hasta las áreas motoras de la corteza, y completan así un asa amplia que se origina en numerosas áreas corticales y termina (después de relevos en los ganglios basales y el tálamo) nuevamente en áreas motoras del lóbulo frontal. Por el contrario, los axones desde la porción reticular de la sustancia nigra hacen sinapsis sobre neuronas motoras superiores del colículo superior que dirigen los movimientos oculares, sin relevos intermedios en el tálamo (véase fig. 16-2 y cap. 19). Sin embargo, esta diferencia entre el globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra no es absoluta, ya que muchos axones reticulares también se proyectan hasta el tálamo donde hacen contacto con neuronas de relevo que se proyectan hasta los campos oculares frontales de la corteza premotora (véase cap. 19).

Como las células eferentes del globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra son GABAérgicas, la eferencia principal de los ganglios basales es *inhibidora*. Al contrario de las neuronas espinosas medianas quiescentes, las neuronas de estas dos zonas de eferencias tienen niveles altos de actividad espontánea que tienden a impedir los movimientos no deseados al inhibir en forma tónica las células del colículo superior y el tálamo. Dado que las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado también son GABAérgicas e inhibidoras, el efecto neto de las aferencias excitadoras que alcanzan el cuerpo estriado desde la corteza es inhibir las células inhibidoras tónicamente activas del globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra (fig. 17-6). Por lo tanto, en ausencia de movimientos corporales las neuronas del globo pálido, por ejemplo, brindan inhibición tónica a las células de relevo en los núcleos talámicos lateral y anterior. Cuando las células palidales están inhibidas por las neuronas espinosas medianas, las neuronas talámicas están *desinhibidas* y pueden transmitir señales desde otras fuentes hasta las neuronas motoras superiores en la corteza. Esta **desinhibición** es lo que normalmente permite que las neuronas motoras superiores envíen órdenes a las neuronas del circuito local y a las neuronas motoras inferiores que inician los movimientos. Por el contrario, una reducción anormal en la inhibición tónica como consecuencia de la disfunción de los ganglios basales conduce a una excitabilidad excesiva de las neuronas motoras superiores, y por lo tanto a los síndromes de movimientos involuntarios que son característicos de los trastornos de los ganglios basales como la **enfermedad de Huntington** (recuadro A; véase también fig. 17-9A).

Evidencia proveniente de estudios de los movimientos oculares

Tal vez el papel permisivo de los ganglios basales en la iniciación del movimiento se demuestra con más claridad mediante los estudios de movimientos oculares llevados a cabo por Okihide Hikosaka y Robert Wurtz en los National Institutes of Health (fig. 17-7). Como se describiera en la sección anterior, la porción reticular de la sustancia nigra forma parte del circuito eferente de los ganglios basales. Sin embargo, en lugar de proyectarse hacia la corteza envía axones principalmente hacia las capas profundas del colículo superior. Las neuronas motoras superiores de estas capas dirigen los movimientos de orientación rápida de los ojos llamados *sacádicos* (véase cap. 19). Cuando los ojos no están barriendo el entorno, estas neuronas motoras superiores son inhibidas en forma tónica por las células reticulares espontáneamente activas para impedir los sacádicos no deseados. Poco antes del inicio de un sacádico, la frecuencia de descarga tónica de las neuronas reticulares se reduce de manera brusca por las aferencias desde las neuronas espinosas medianas GABAérgicas del núcleo caudado, que fueron activadas por señales desde la corteza. La reducción ulterior de la descarga tónica desde las neuronas reticulares desinhibe las neuronas motoras superiores del colículo superior, y les permite generar las descargas de potenciales de acción que comandan el sacádico. Por lo tanto, las proyecciones desde la porción reticular de la sustancia nigra hasta las neuronas motoras superiores actúan como una "puerta" fisiológica que debe "abrirse" para permitir que las señales sensitivas u otras más sofisticadas desde los centros cognoscitivos activen las neuronas motoras superiores e inicien un sacádico. Asimismo, las neuronas motoras superiores de la corteza son activadas por los ganglios basales pero, como se explicó antes, la inhibición tónica está mediada principalmente por la proyección GABAérgica desde la división interna del globo pálido hasta las células de relevo en los núcleos ventrales lateral y anterior del tálamo (véanse figs. 17-5 y 17-6).

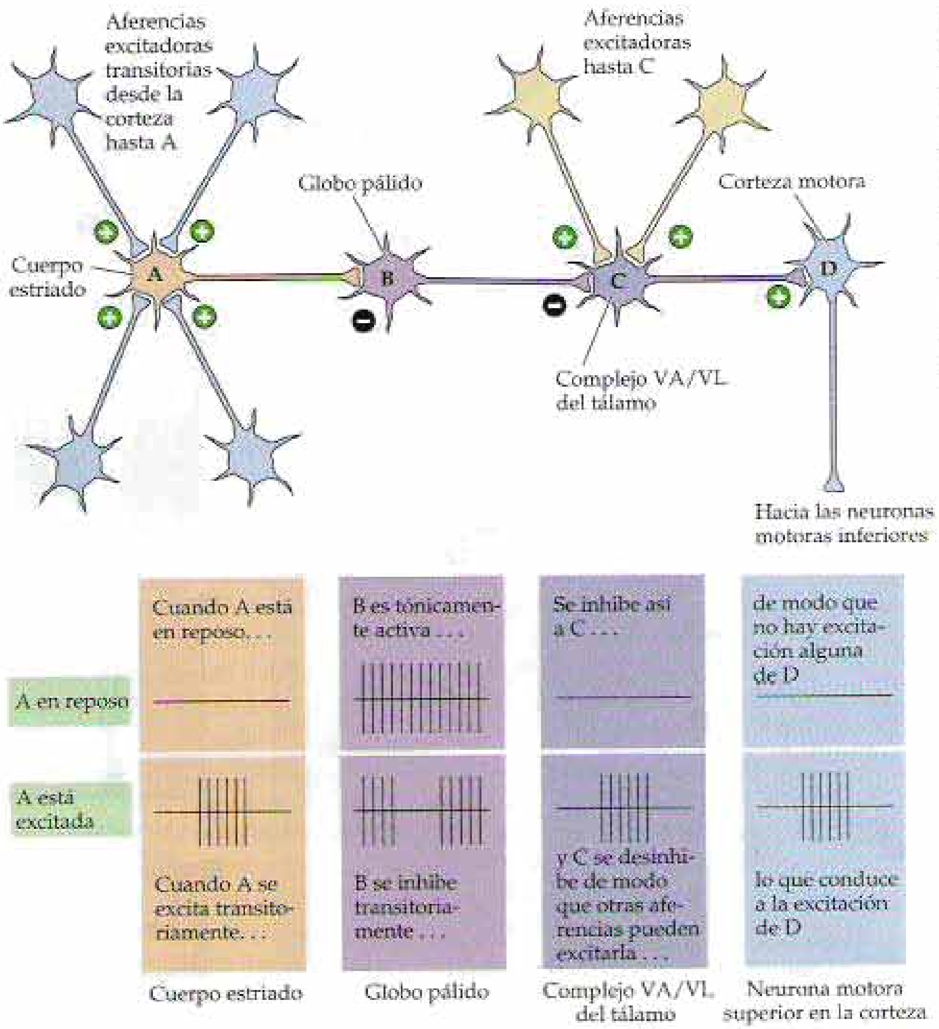

Aferencias excitadoras transitorias desde la corteza hasta A
Aferencias excitadoras hasta C
Globo pálido
Corteza motora
Cuerpo estriado
A
B
C
D
Complejo VA/VL del tálamo
Hacia las neuronas motoras inferiores
A en reposo
A está excitada
Cuando A está en reposo...
B es tónicamente activa ...
Se inhibe así a C ...
de modo que no hay excitación alguna de D
Cuando A se excita transitoriamente...
B se inhibe transitoriamente ...
y C se desinhibe de modo que otras aferencias pueden excitarla ...
lo que conduce a la excitación de D
Cuerpo estriado
Globo pálido
Complejo VA/VL del tálamo
Neurona motora superior en la corteza

Fig. 17-6. Cadena de células nerviosas dispuestas en un circuito desinhibidor. *Arriba*: diagrama de las conexiones entre dos neuronas inhibidoras, A y B, y una neurona excitadora, C. *Abajo*: patrón de actividad de potenciales de acción de las células A, B y C cuando A está en reposo, y cuando la neurona A descarga transitoriamente como resultado de sus aferencias excitadoras. Estos circuitos son fundamentales para activar las operaciones de los ganglios basales.

Circuitos dentro del sistema de los ganglios basales

Las proyecciones desde las neuronas espinosas medianas del núcleo caudado y el putamen hasta el segmento interno del globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra forman parte de una "vía directa" y, como se acaba de describir, sirven para liberar las neuronas motoras superiores de la inhibición tónica. En la figura 17-8A se resume esta vía. Una segunda vía sirve para aumentar el nivel de inhibición tónica y se la denomina la "vía indirecta" (fig. 17-8B). Ésta proporciona un segundo camino, que conecta el cuerpo estriado con el globo pálido interno y la porción reticular de la sustancia nigra. En la vía indirecta, una población de neuronas espinosas medianas se proyecta hasta el segmento externo o lateral del globo pálido. Esta división externa envía proyecciones al segmento interno del globo pálido y al núcleo subtalámico del tálamo ventral (véase fig. 17-1). No obstante, en lugar de proyectarse hasta estructuras *por fuera* de los ganglios basales, el núcleo subtalámico se proyecta nuevamente hasta el segmento interno del globo pálido y la porción reticular de la sustancia nigra. Como ya describimos, estos dos últimos núcleos se proyectan fuera de los ganglios basales, lo que permite así que la vía indirecta influya en la actividad de las neuronas motoras superiores.

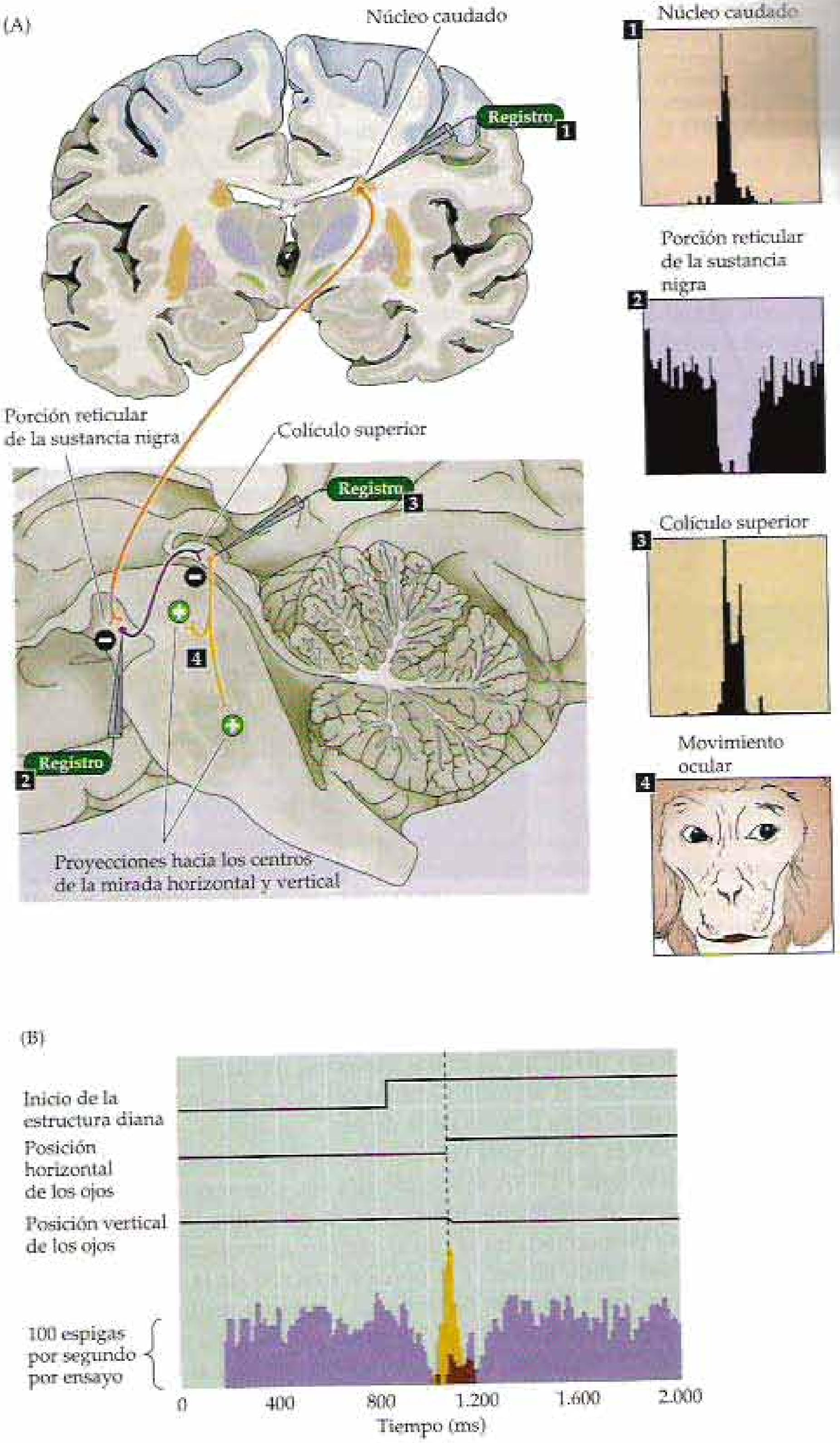

(A)
Núcleo caudado
Registro
1
Núcleo caudado
1
Porción reticular de la sustancia nigra
2
Colículo superior
Registro
3
Colículo superior
3
4
Registro
2
Proyecciones hacia los centros de la mirada horizontal y vertical
Movimiento ocular
4
(B)
Inicio de la estructura diana
Posición horizontal de los ojos
Posición vertical de los ojos
100 espigas por segundo por ensayo
0
400
800
1.200
1.600
2.000
Tiempo (ms)

Fig. 17-7. Papel de la desinhibición de los ganglios basales en la generación de movimientos oculares sacádicos. **A.** Las células espinosas medianas en el núcleo caudado responden con una descarga transitoria de potenciales de acción a una aferencia excitadora desde la corteza cerebral (1). Las células espinosas inhiben las GABAérgicas tónicamente activas en la porción reticular de la sustancia nigra (2). En consecuencia, las neuronas motoras superiores de las capas profundas del colículo superior ya no están tónicamente inhibidas y pueden generar las descargas de los potenciales que comandan un movimiento sacádico (3, 4). **B.** Relación temporal entre la inhibición en la porción reticular de la sustancia nigra (violeta) y la desinhibición en el colículo superior (amarillo) que precede a un sacádico hasta una estructura diana visual. (Tomado de Hikosaka y Wurtz, 1989.)

Recuadro A

Enfermedad de Huntington

En 1872 un médico llamado George Huntington describió un grupo de pacientes que su padre y su abuelo atendían en East Hampton, Long Island. El trastorno que el médico definió y pasó a ser conocido como enfermedad de Huntington, se caracteriza por el inicio gradual de defectos en el comportamiento, la cognición y el movimiento que comienzan en la cuarta y la quinta décadas de la vida. El trastorno es inexorablemente progresivo y conduce a la muerte en 10 a 20 años. La enfermedad de Huntington se hereda en forma autosómica dominante, característica que condujo a un conocimiento mucho mejor de su causa en términos moleculares.

Es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes y suele presentarse como una alteración del estado de ánimo (sobre todo depresión) o un cambio en la personalidad que a menudo adopta la forma de un aumento de la irritabilidad, suspicacia o comportamiento impulsivo o excéntrico. También se pueden desarrollar defectos de la memoria y la atención. Sin embargo, el sello de esta enfermedad es un trastorno que implica movimientos rápidos en sacudidas sin un propósito claro; estos movimientos coreiformes pueden estar limitados a un dedo o afectar toda la extremidad, la musculatura facial o incluso el aparato vocal. Los movimientos en sí son involuntarios, pero el paciente a menudo los incorpora como si fuera una acción aparentemente deliberada, tal vez en un esfuerzo por disimular el problema. No hay debilidad, ataxia ni déficit de la función sensitiva. En ocasiones, la enfermedad comienza en la infancia o en la adolescencia. Entre las manifestaciones clínicas en los jóvenes se incluyen rigidez, convulsiones, una demencia más pronunciada y un curso rápidamente progresivo.

Una neuropatología característica se asocia con estas manifestaciones clínicas: la atrofia profunda pero selectiva del núcleo caudado y el putamen, con cierta degeneración asociada de las cortezas frontal y temporal (véase fig. 17-9A). Se cree que este patrón de destrucción explica los trastornos del movimento, la cognición y el comportamiento, así como el respeto de las otras funciones neurológicas.

La disponibilidad de árboles genealógicos extensos de la enfermedad de Huntington permitió que los genetistas descifren la causa molecular de esta enfermedad. Ésta fue una de las primeras afecciones humanas en las que se utilizaron los polimorfismos de DNA para localizar el gen mutante, que se mapeó en 1983 hasta el brazo corto del cromosoma 4. Este descubrimiento condujo a un esfuerzo por identificar el gen de la enfermedad de Huntington en el interior de esta región mediante clonación posicional. Diez años después estos esfuerzos culminaron en la identificación del gen (denominado *Huntingtina*) responsable de la enfermedad. Al contrario de las formas de mutaciones reconocidas previamente, como las puntuales, las deleciones o las inserciones, la mutación de *Huntingtina* es una repetición inestable de tripletes. En los individuos normales, el gen *Huntingtina* contiene entre 15 y 34 repeticiones, mientras que el gen en los pacientes con enfermedad de Huntington contiene desde 42 hasta más de 66 repeticiones.

La enfermedad de Huntington pertenece al grupo creciente de afecciones que pueden atribuirse a segmentos inestables de DNA. Otros ejemplos son el síndrome del cromosoma X frágil, la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinal y bulbar, y la ataxia espinocerebelosa tipo 1. En las dos últimas y en la enfermedad de Huntington, las repeticiones son en un segmento de DNA (CAG) que codifica el aminoácido glutamina y está presente en el interior de la región codificadora del gen.

No está claro el mecanismo por el cual el aumento de la cantidad de repeticiones de poliglutamina lesiona las neuronas. La hipótesis principal es que el aumento de la cantidad de glutaminas altera el plegamiento de las proteínas, lo que de alguna forma desencadena una cascada de acontecimientos moleculares que culminan en disfunción y muerte neuronales. Es interesante destacar que si bien *Huntingtina* se expresa predominantemente en las neuronas esperadas de los ganglios basales, también está presente en regiones del encéfalo que no se encuentran afectadas por la enfermedad. En realidad, el gen se expresa en muchos órganos fuera del sistema nervioso. No está claro de qué modo y por qué el gen *Huntingtina* mutante lesiona de manera singular las neuronas estriatales. Si se sigue dilucidando esta patogenia molecular, sin duda se aportarán conocimientos nuevos sobre esta y otras enfermedades por repeticiones de tripletes.

Bibliografía

GUSELLA, J. F. Y OTROS 13 (1983) A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature 306: 234-238.

HUNTINGTON, G. (1872) On chorea. Med. Surg. Reporter. 26: 317.

HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 72: 971-983.

WEXLER, A. (1995) *Mapping Fate: A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research.* New York: Times Books.

YOUNG, A. B. (2003) Huntingtin in health and disease. J. Clin. Invest. 111: 299-302.

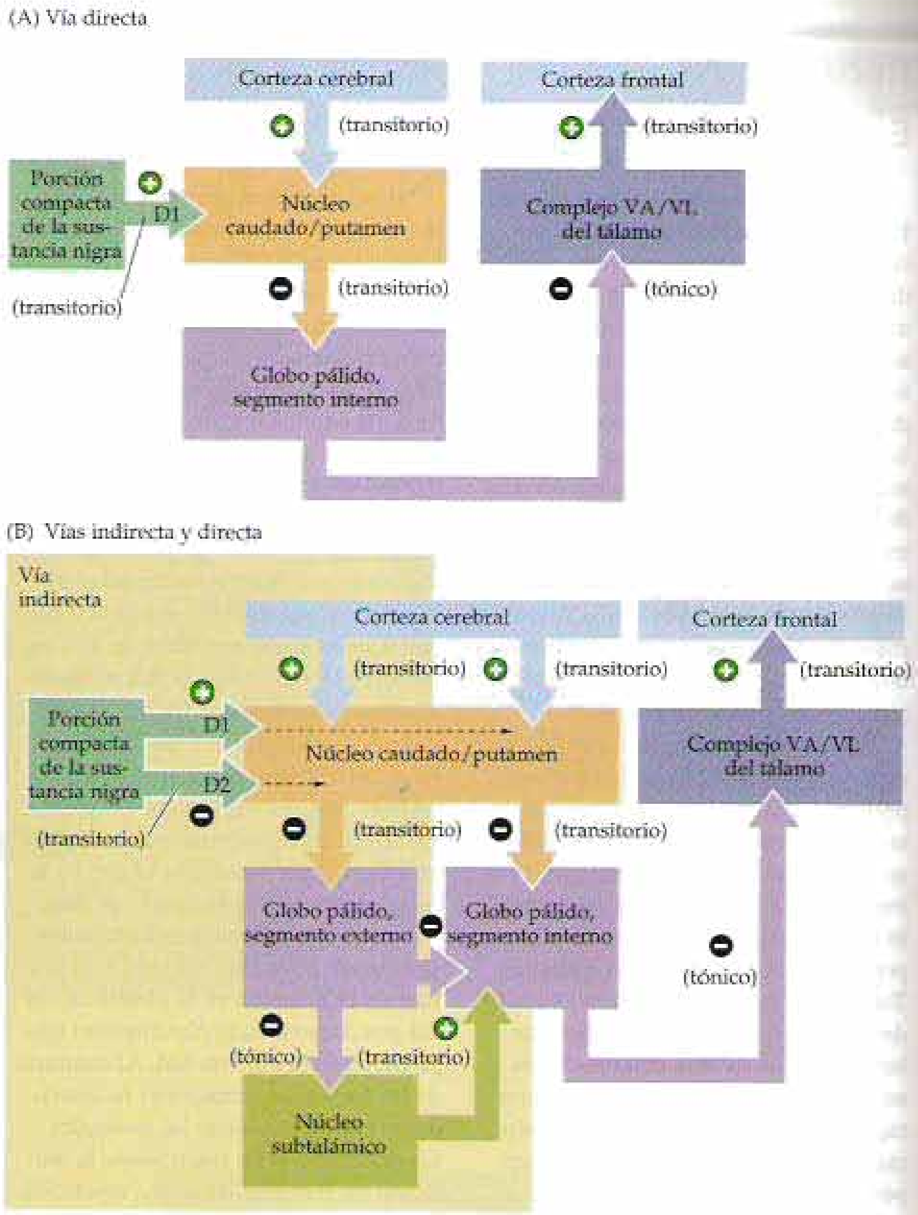

(A) Vía directa
Corteza cerebral
Corteza frontal
(transitorio)
(transitorio)
Porción compacta de la sustancia nigra
D1
Núcleo caudado/putamen
Complejo VA/VL del tálamo
(transitorio)
(transitorio)
(tónico)
Globo pálido, segmento interno
(B) Vías indirecta y directa
Vía indirecta
Corteza cerebral
Corteza frontal
(transitorio)
(transitorio)
(transitorio)
Porción compacta de la sustancia nigra
D1
D2
Núcleo caudado/putamen
Complejo VA/VL del tálamo
(transitorio)
(transitorio)
(transitorio)
Globo pálido, segmento externo
Globo pálido, segmento interno
(tónico)
(tónico)
(transitorio)
Núcleo subtalámico

Fig. 17-8. Desinhibición en las vías directas e indirectas a través de los ganglios basales. **A.** En la vía directa las proyecciones transitoriamente inhibidoras desde el núcleo caudado y el putamen proyectan hacia neuronas tónicamente inhibidoras activas en el segmento *interno* del globo pálido, que proyectan por su parte al complejo VA/VL del tálamo. También se muestran las aferencias transitoriamente excitadoras hacia el núcleo caudado y el putamen desde la corteza y la sustancia nigra, al igual que las aferencias transitoriamente excitadoras desde el tálamo de nuevo hacia la corteza. **B.** En la vía indirecta (amarillo sombreado), neuronas inhibidoras de manera transitoria desde el núcleo caudado y el putamen se proyectan hacia neuronas tónicamente inhibidoras activas del segmento *externo* del globo pálido. Obsérvese que la influencia de las aferencias dopaminérgicas nígricas hacia las neuronas en la vía indirecta es inhibidora. Las neuronas del globo pálido (segmento externo) se proyectan hacia el núcleo subtalámico, que también recibe una aferencia excitadora fuerte desde la corteza. Por su parte, el núcleo subtalámico se proyecta hacia el globo pálido (segmento interno), donde su impulso transitoriamente excitador se opone a la acción desinhibidora de la vía directa. De esta forma, la vía indirecta modula los efectos de la directa.

Al parecer, la vía indirecta a través de los ganglios basales sirve para modular las acciones desinhibidoras de la vía directa. Las neuronas del núcleo subtalámico que se proyectan hasta el globo pálido interno y la porción reticular de la sustancia nigra son excitadoras. Normalmente, cuando la vía indirecta es activada por señales desde la corteza, las neuronas espinosas medianas descargan e inhiben las neuronas GABAérgicas tónicamente activas del globo pálido externo. En consecuencia, las células subtalámicas se tornan más activas y, en virtud de sus sinapsis excitadoras con células del globo pálido interno y la porción reticular, aumentan la eferencia inhibidora de los ganglios basales. Por lo tanto, al contrario de la vía directa, que cuando se activa reduce la inhibición tónica, el efecto neto de la actividad en la vía indirecta es aumentar las influencias inhibidoras sobre las neuronas motoras superiores. Por lo tanto, la vía indirecta puede considerarse un "freno" sobre la función normal de la vía directa. En realidad, muchos sistemas neurales permiten un control fino de sus eferencias mediante un interjuego similar entre excitación e inhibición.

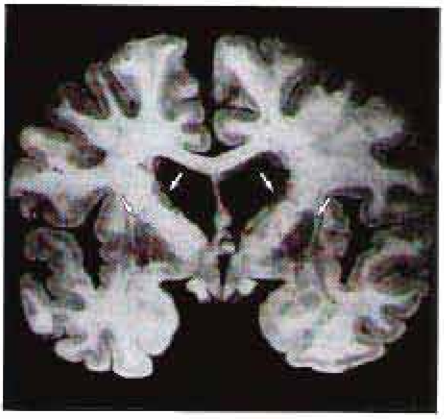
Las consecuencias de los desequilibrios en este mecanismo de control fino se observan en las enfermedades que afectan el núcleo subtalámico. Estos trastornos eliminan una fuente de aferencias excitadoras hacia el globo pálido interno y la porción reticular, y reducen así de manera anormal la eferencia inhibidora de los ganglios basales. Un síndrome de los ganglios basales denominado **hemibalismo**, que se caracteriza por movimientos involuntarios violentos de las extremidades, es resultado del daño del núcleo subtalámico. Los movimientos involuntarios son iniciados por descargas anormales de las neuronas motoras superiores que reciben menos inhibición tónica desde los ganglios basales.

Otro circuito en el interior de los ganglios basales implica las células dopaminérgicas en la subdivisión de la porción compacta de la sustancia nigra y modula la eferencia del cuerpo estriado. Las neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado se proyectan directamente hasta la porción compacta de la sustancia nigra, que a su vez envía proyecciones dopaminérgicas difusas nuevamente a las neuronas espinosas. Estas influencias dopaminérgicas sobre las neuronas espinosas son complejas: las propias neuronas nígricas pueden proporcionar aferencias excitadoras mediadas por receptores dopaminérgicos tipo D1 sobre las células dopaminérgicas que se proyectan hasta el globo pálido interno (vía directa) y aferencias inhibidoras mediadas por receptores tipo D2 sobre las células espinosas que se proyectan hasta el globo pálido externo (vía indirecta). Dado que las acciones de las vías directas e indirectas sobre las aferencias de los ganglios basales son antagónicas, estas diferentes influencias de los axones nigroestriatales producen el mismo efecto, una disminución en la eferencia inhibidora de los ganglios basales.

Las influencias moduladoras de este segundo circuito interno ayudan a explicar muchas de las manifestaciones de los trastornos de los ganglios basales. Por ejemplo, la **enfermedad de Parkinson** es consecuencia de pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales (fig. 17-9B y recuadro B). Como ya mencionamos, los efectos normales de las aferencias de la porción compacta hacia el globo pálido interno son la *excitación* de las neuronas espinosas medianas que se proyectan directamente hasta el globo pálido interno y la *inhibición* de las neuronas espinosas que se proyectan hasta las células del globo pálido externo en la vía indirecta. En condiciones normales ambos efectos dopaminérgicos sirven para disminuir las eferencias inhibidoras de los ganglios basales y aumentar así la excitabilidad de las neuronas motoras superiores (fig. 17-10A). Por el contrario, cuando las células compactas se destruyen, como se observa en la enfermedad de Parkinson, la eferencia inhibidora de los ganglios basales es anormalmente alta y, por lo tanto, es menos probable que se desarrolle la activación talámica de las neuronas motoras superiores en la corteza motora.

De hecho, muchos de los síntomas observados en la enfermedad de Parkinson (y en otros trastornos *hipocinéticos* del movimiento) reflejan la falta de desinhibición que normalmente está mediada por los ganglios basales. Así, los pacientes parkinsonianos tienden a presentar una disminución de las expresiones faciales y ausencia de "movimientos asociados", como oscilación de los brazos durante la marcha. En realidad es difícil iniciar cualquier movimiento y, una vez iniciado, a menudo es difícil terminarlo. La interrupción de los mismos circuitos también aumenta la frecuencia de descarga de las cé-

(A) Enfermedad de Huntington



(B) Enfermedad de Parkinson

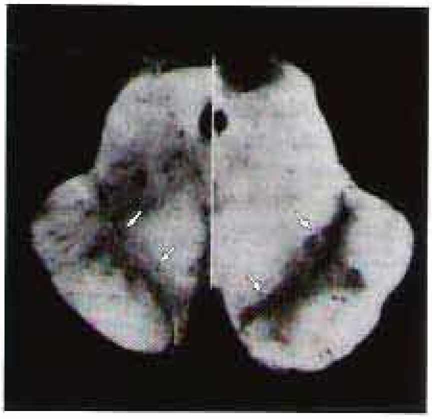


Fig. 17-9. Los cambios anatomopatológicos en algunas enfermedades neurológicas proporcionan información acerca de la función de los ganglios basales. **A.** El tamaño del núcleo caudado y el putamen (cuerpo estriado) *flechas* está espectacularmente reducido en los pacientes con enfermedad de Huntington. **B.** *Izquierda:* mesencéfalo de un paciente con enfermedad de Huntington. La sustancia nigra (área pigmentada) en su mayor parte está ausente en la región por encima de los pedúnculos cerebrales *flechas*. *Derecha:* mesencéfalo de un sujeto normal, que muestra la sustancia nigra intacta *flechas*. (Tomado de Bradley y col., 1991.)

Recuadro B

Enfermedad de Parkinson: una oportunidad para nuevos enfoques terapéuticos

Entre las afecciones degenerativas del sistema nervioso, la enfermedad de Parkinson es la segunda en frecuencia (la primera es la enfermedad de Alzheimer; véase cap. 30). Descrito por James Parkinson en 1817, este trastorno se caracteriza por presentar emblor de reposo, lentitud del movimiento (bradicinesia), rigidez de las extremidades y el cuello, y expresiones faciales mínimas. La marcha consiste en pasos cortos, postura inclinada hacia adelante y escasez de movimientos asociados, como el balanceo de los brazos. Para empeorar las cosas, en algunos pacientes estas anomalías de la función motora se asocian con demencia. Luego de un inicio gradual entre los 50 y los 70 años, la enfermedad progresa lentamente y culmina en la muerte 10 a 20 años después.

Los defectos de la función motora se deben a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia nigra, una población que se proyecta hacia las neuronas del núcleo caudado y el putamen, y las inerva (véase el texto). Si bien no se conoce la causa del deterioro progresivo de estas neuronas dopaminérgicas, algunas investigaciones genéticas están aportando indicios acerca de la etiología y la patogenia. Aunque la mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson es esporádica, puede haber formas específicas de genes de susceptibilidad que confieren un riesgo mayor de adquirir la enfermedad, así como el alelo *apoE4* aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Las formas familiares de la enfermedad causadas por mutaciones de gen único representan menos del 10% de todos los casos. Sin embargo, es probable que la identificación de estos genes raros brinde cierto conocimiento sobre las vías moleculares que pueden subyacer a la enfermedad. Se implicaron mutaciones de tres genes distintos –*α-sinucleína, Parkinina y DJ-1*– en formas raras de esta enfermedad. La identificación de estos genes brinda la oportunidad de generar ratones mutantes que acarrean la forma mutante del gen humano, lo que brindaría un modelo animal útil en el que se puede dilucidar la patogenia y evaluar los tratamientos.

Al contrario de otros trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, en la enfermedad de Parkinson la distribución espacial de las neuronas en degeneración está limitada en gran parte a la porción compacta de la sustancia nigra. Esta restricción espacial, combinada con el fenotipo definido y relativamente homogéneo de las neuronas en degeneración (esto es, neuronas dopaminérgicas) brindó la oportunidad de enfoques terapéuticos nuevos de este trastorno.

Una estrategia es la denominada *terapia génica*. Ésta se refiere a la corrección de un fenotipo de enfermedad mediante la introducción de información genética nueva en el organismo afectado. Si bien aún está en sus comienzos, este enfoque promete revolucionar el tratamiento de la afección humana. Una terapia para la enfermedad de Parkinson sería aumentar la liberación de dopamina en el núcleo caudado y el putamen. En principio, esto podría lograrse al implantar células modificadas genéticamente para expresar la tirosinhidroxilasa, la enzima que convierte la tirosina en L-DOPA, la cual a su vez es convertida por una descarboxilasa casi ubicua en el neurotransmisor dopamina. Se ha demostrado la factibilidad de este enfoque trasplantando tejido derivado del mesencéfalo de fetos humanos en el núcleo caudado y el putamen, lo que produce una mejoría sintomática duradera en una mayoría de pacientes. (El mesencéfalo fetal es rico en neuronas en desarrollo que expresan tirosinhidroxilasa, y sintetizan y liberan dopamina.) Sin embargo, hasta el presente las consideraciones éticas, prácticas y políticas limitaron el uso del trasplante de tejido fetal. También se estudiaron los efectos del trasplante de células no neuronales modificadas genéticamente in vitro para expresar tirosinhidroxilasa en pacientes con enfermedad de Parkinson, enfoque que evita algunos de estos problemas.

Una estrategia alternativa para tratar a los pacientes parkinsonianos comprende los "injertos neurales" que utilizan células madre. Estas células son progenitores multipotentes autorrenovables con amplio potencial de desarrollo (véanse caps. 21 y 24). En lugar de aislar neuronas dopaminérgicas maduras del mesencéfalo fetal para el trasplante, este enfoque aísla progenitores neuronales en estadios anteriores del desarrollo, cuando estas células proliferan en forma activa. Para este enfoque es fundamental identificar y aislar prospectivamente células madre multipotentes y autorrenovables, e identificar los factores de crecimiento necesarios para promover la diferenciación en el fenotipo deseado (p. ej., neuronas dopaminérgicas). Ya se logró la identificación y el aislamiento prospectivos de células madre multipotentes de mamífero y es probable que sean importantes varios factores en la diferenciación de los precursores mesencefálicos en neuronas dopaminérgicas. El establecimiento de la eficacia de este enfoque para los pacientes con enfermedad de Parkinson aumentaría la posibilidad de su aplicación a otras enfermedades neurodegenerativas.

Si bien las estrategias terapéuticas como ésta aún son experimentales, es probable que algunas de ellas tengan éxito.

Bibliografía

BJÖRKLUND, A. Y U. STENEVI (1979) Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. Brain Res. 177: 555-560.

DAUER, W. Y S. PRZEDBORSKI (2003) Parkinson`s disease: Mechanisms and models. Neuron 39: 889-909.

DAWSON, T. M. Y V. L. DAWSON (2003). Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. J. Clin. Invest. 111: 145-151.

MORRISON, S. J., P. M. WHITE, C. ZOCK Y D. J. ANDERSON (1999) Prospective identification, isolation by flow cytometry, and in vivo self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells. Cell 96: 737-749.

YE, W., K. SHIMAMURA, J. L. RUBENSTEIN, M. A. HYNES Y A. ROSENTHAL (1998) FGF and Shh signals control dopaminergic and serotonergic cella fate in the anterior neural plate. Cell 93: 755-766.

ZABNER, J. Y OTROS 5 (1993) Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. Cell 75: 207-216.

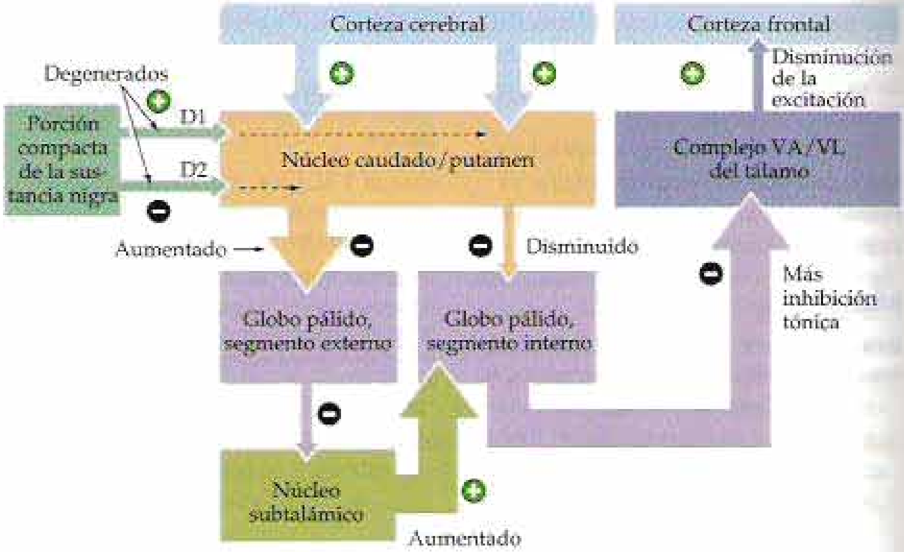
lulas inhibidoras en la porción reticular de la sustancia nigra. El incremento resultante en la inhibición tónica reduce la excitabilidad de las neuronas motoras superiores en el colículo superior y hace que se reduzca la frecuencia y la amplitud de los movimientos sacádicos.

El apoyo para esta explicación de los trastornos hipocinéticos del movimiento como la enfermedad de Parkinson proviene de estudios de monos en los que se indujo la degeneración de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra mediante la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Los monos (o los seres humanos) expuestos a MPTP desarrollan síntomas muy similares a los de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Además, una segunda lesión aplicada en el núcleo subtalámico conduce a una mejoría significativa de la capacidad de estos animales para iniciar los movimientos, como debería esperarse sobre la base del circuito de la vía indirecta (véase fig. 17-8B).

Asimismo, el conocimiento de la vía indirecta en el interior de los ganglios basales ayuda a explicar las anomalías motoras que se observan en la enfermedad de Huntington (véase recuadro A). En los pacientes con enfermedad de Huntington, se degeneran las neuronas espinosas medianas que se proyectan hasta el segmento externo del globo pálido (véase fig. 17-9A). En ausencia de sus aferencias inhibidoras normales desde las neuronas espinosas, las células del globo pálido externo se tornan anormalmente activas; por su parte, esta actividad reduce las eferencias excitadoras del núcleo subtalámico hacia el globo pálido interno (fig. 17-10B). En consecuencia, se reducen las eferencias inhibidoras de los ganglios basales. Sin la influencia limitante de los ganglios basales, las neuronas motoras superiores pueden ser activadas por señales inapropiadas, lo que conduce a movimientos balísticos y coreicos (similares a un baile) no deseados que caracterizan a la enfermedad de Huntington. Es importante destacar que los ganglios basales pueden ejercer una influencia similar sobre otros sistemas *no motores* con implicaciones clínicas igualmente importantes (recuadro C).

Según surge de este relato, los agonistas y antagonistas del GABA aplicados a la porción reticular de la sustancia nigra de los monos producen sínto-

(A) Enfermedad de Parkinson (hipocinética)


Corteza cerebral
Corteza frontal
Degenerados
Disminución de la excitación
Porción compacta de la sustancia nigra
D1
D2
Núcleo caudado/putamen
Complejo VA/VL del tálamo
Aumentado
Disminuido
Más inhibición tónica
Globo pálido, segmento externo
Globo pálido, segmento interno
Núcleo subtalámico
Aumentado

(B) Enfermedad de Huntington (hipercinético)

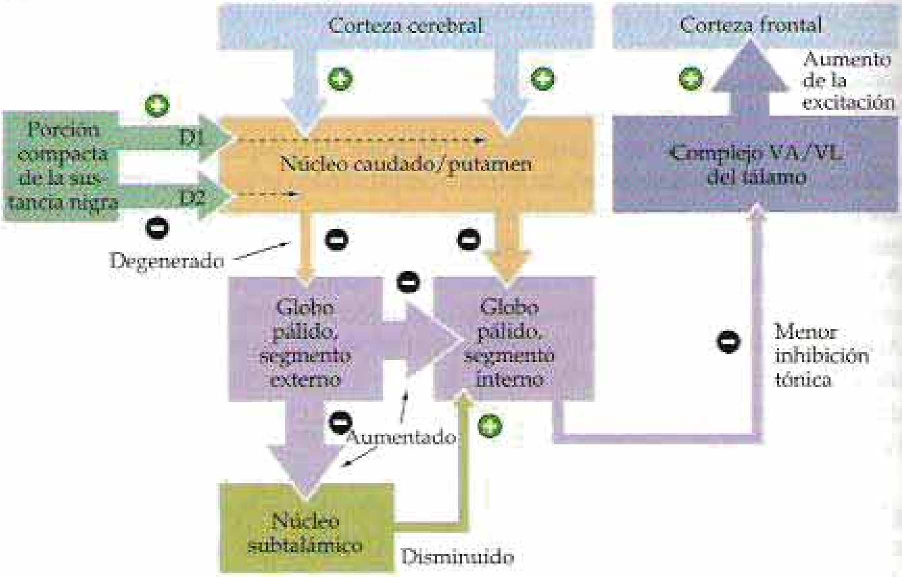

Corteza cerebral
Corteza frontal
Aumento de la excitación
Porción compacta de la sustancia nigra
D1
D2
Núcleo caudado/putamen
Complejo VA/VL del tálamo
Degenerado
Globo pálido, segmento externo
Globo pálido, segmento interno
Menor inhibición tónica
Aumentado
Núcleo subtalámico
Disminuido

Fig. 17-10. Resumen de los trastornos hipocinéticos, como la enfermedad de Parkinson, y los trastornos hipercinéticos, como la enfermedad de Huntington. En ambos casos el equilibrio de las señales inhibidoras en las vías directas e indirectas está alterado, lo que conduce a una capacidad disminuida de los ganglios basales para controlar las eferencias talámicas hacia la corteza. **A.** En la enfermedad de Parkinson las eferencias excitadoras proporcionadas por la sustancia nigra están disminuidas (*flecha más fina*), lo que torna más difícil la generación de la inhibición transitoria desde el núcleo caudado y el putamen. El resultado de este cambio en la vía directa es sostener la inhibición tónica desde el globo pálido (segmento interno) hacia el tálamo, lo que torna menos probable la excitación talámica de la corteza motora (*flecha más fina* desde el tálamo hacia la corteza). **B.** En las enfermedades hipercinéticas como la enfermedad de Huntington, la proyección desde el núcleo caudado y el putamen hasta el globo pálido (segmento externo) está disminuida (*flecha más fina*). Este efecto aumenta la inhibición tónica desde el globo pálido hasta el núcleo subtalámico (*flecha más gruesa*), lo que torna menos eficaz el núcleo subtalámico excitador para oponerse a la acción de la vía directa (*flecha más fina*). Por lo tanto, la excitación talámica hacia la corteza está aumentada (*flecha más gruesa*), lo que conduce a una actividad motora mayor y a menudo inapropiada. (Tomado de DeLong, 1990.)

mas similares a los observados en la enfermedad de los ganglios basales en seres humanos. Por ejemplo, la inyección intranígrica de bicuculina, que bloquea las aferencias GABAérgicas desde las neuronas espinosas medianas hasta las células reticulares, aumenta el grado de inhibición tónica sobre las neuronas motoras superiores en las capas coliculares profundas. Estos animales muestran una cantidad menor de movimientos sacádicos más lentos, que recuerdan a los pacientes con enfermedad de Parkinson. Por el contrario, las inyecciones del agonista GABAérgico muscimol en la porción reticular de la sustancia nigra disminuyen la inhibición GABAérgica tónica de las neuronas motoras superiores en el colículo superior, con el resultado de que los monos inyectados generan sacádicos espontáneos irreprimibles que se asemejan a los movimientos involuntarios característicos de las afecciones de los ganglios basales como el hemibalismo y la enfermedad de Huntington (fig. 17-11).

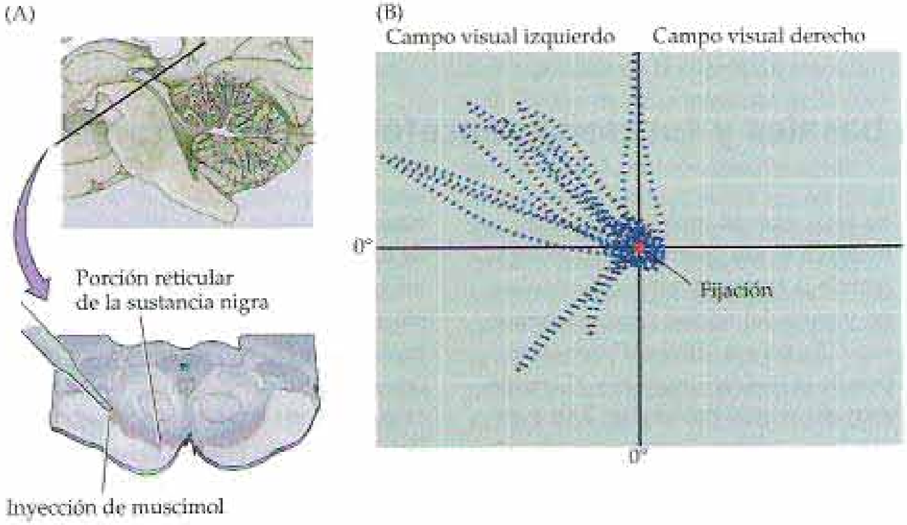


Fig. 17-11. Después de la inactivación de las células tónicamente activas de la porción reticular de la sustancia nigra mediante una inyección intranígrica de muscimol **A**, las neuronas motoras superiores de las capas profundas del colículo superior están desinhibidas y el mono genera sacádicos irreprimibles espontáneos (**B**). Las células de la porción reticular de la sustancia nigra y de las capas profundas del colículo superior están dispuestas en mapas motores organizados espacialmente de vectores sacádicos (véase cap. 19) y por lo tanto la dirección de los sacádicos involuntarios –en este caso hacia el cuadrante superior izquierdo del campo visual– depende de la localización precisa del sitio de la inyección en la sustancia nigra.

Resumen

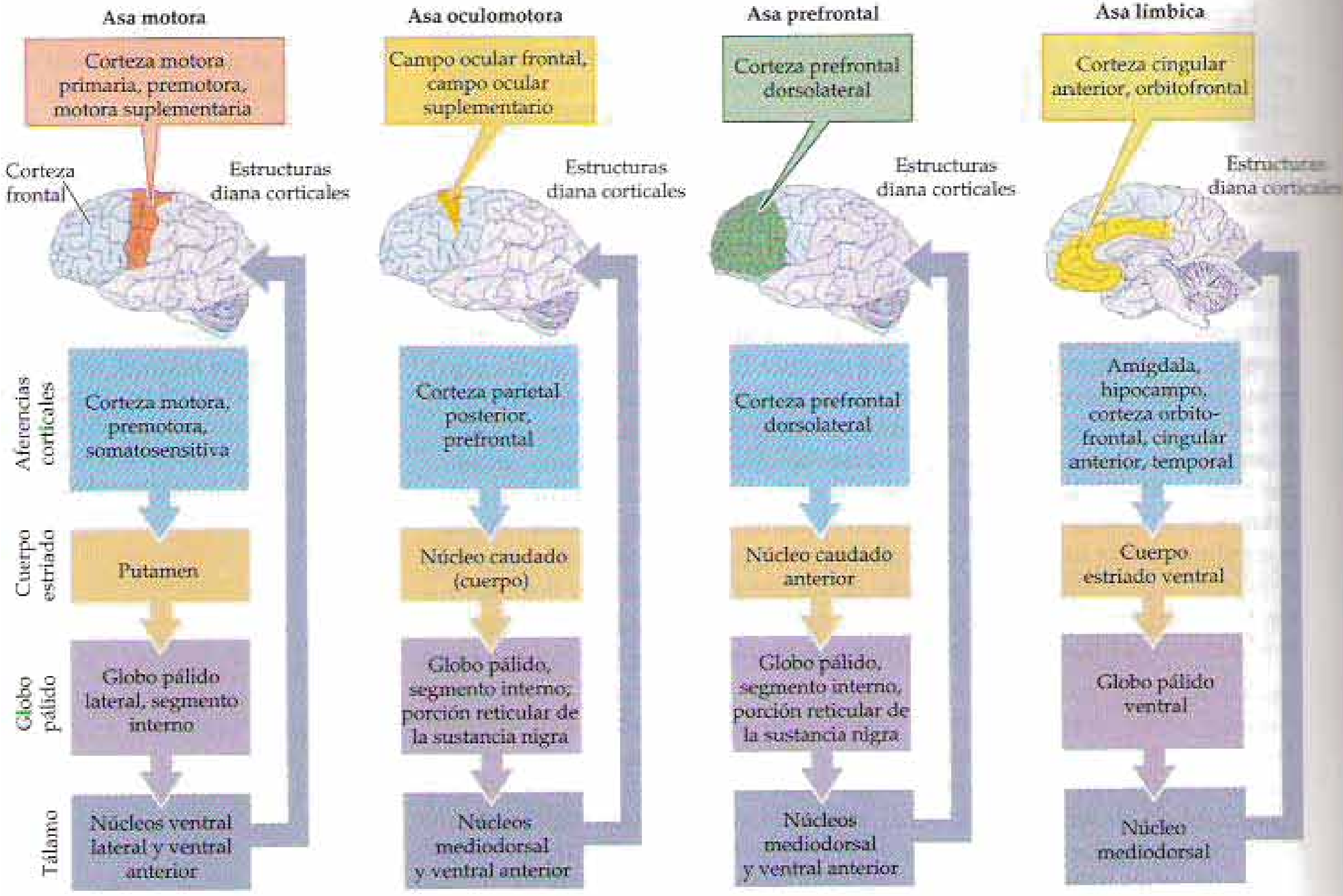
La contribución de los ganglios basales al control motor se aprecia en los déficit resultado del daño de los núcleos componentes. Estas lesiones comprometen la iniciación y la ejecución de los movimientos voluntarios, como lo ejemplifica la escasez de movimientos en la enfermedad de Parkinson y la "liberación" inapropiada de movimientos en la enfermedad de Huntington. La organización de los circuitos básicos de los ganglios basales indica de qué modo este conjunto de núcleos modula el movimiento. En relación con la función motora, el sistema forma un asa que se origina en casi todas las áreas de la corteza cerebral y finalmente termina, después de una convergencia enorme en el interior de los ganglios basales, sobre las neuronas motoras superiores en las áreas motora y premotora del lóbulo frontal, y en el colículo superior. Las neuronas eferentes de los ganglios basales influyen en las neuronas motoras superiores de la corteza al activar el flujo de información a través de los relevos en los núcleos ventrales del tálamo. Las neuronas motoras superiores del colículo superior que inician los movimientos oculares sacádicos están controladas por proyecciones monosinápticas desde la porción reticular de la sustancia nigra. En cada caso el asa de los ganglios basales regula el movimiento por un proceso de desinhibición que es resultado de la interacción seriada en el interior del circuito de los ganglios basales de dos neuronas GABAérgicas. Los circuitos internos del sistema de los ganglios basales modulan la amplificación de las señales que se transmiten a través del asa.

Recuadro C

Circuitos de los ganglios basales y funciones encefálicas no motoras

Tradicionalmente, los ganglios basales se consideraron estructuras motoras que regulan la iniciación de los movimientos. Sin embargo, también son estructuras centrales en los circuitos anatómicos o asas que participan en la modulación de los aspectos no motores del comportamiento. Estas asas paralelas se originan en regiones amplias de la corteza, comprenden subdivisiones específicas de los ganglios basales y el tálamo, y finalmente terminan en áreas del lóbulo frontal por fuera de las cortezas motora primaria y premotora. Entre estas asas no motoras (véase fig.) se incluyen el asa "prefrontal" que comprende la corteza prefrontal dorsolateral y parte del núcleo caudado (véase cap. 25), un asa "límbica" que comprende la corteza cingular y el cuerpo estriado ventral (véase cap. 28), y un asa "oculomotora" que modula la actividad de los campos oculares frontales (véase cap. 19).

La similitud anatómica de estas asas con el asa motora tradicional sugiere que las funciones reguladoras no motoras de los ganglios basales generalmente pueden ser las mismas que las de los ganglios basales para regular la iniciación del movimiento. Por ejemplo, el asa prefrontal puede regular la iniciación y la terminación de los procesos cognoscitivos como planificación, memoria de trabajo y atención. Por las mismas razones, el asa límbica puede regular el comportamiento emocional y la motivación. En realidad, el deterioro de la función cognoscitiva y emocional en la enfermedad de Huntington (véase recuadro A) y la enfermedad de Parkinson (véase recuadro


Asa motora
Corteza motora primaria, premotora, motora suplementaria
Corteza frontal
Estructuras diana corticales
Asa oculomotora
Campo ocular frontal, campo ocular suplementario
Estructuras diana corticales
Asa prefrontal
Corteza prefrontal dorsolateral
Estructuras diana corticales
Asa límbica
Corteza cingular anterior, orbitofrontal
Estructuras diana corticales
Aferencias corticales
Corteza motora, premotora, somatosensitiva
Corteza parietal posterior, prefrontal
Corteza prefrontal dorsolateral
Amígdala, hipocampo, corteza orbitofrontal, cingular anterior, temporal
Cuerpo estriado
Putamen
Núcleo caudado (cuerpo)
Núcleo caudado anterior
Cuerpo estriado ventral
Globo pálido
Globo pálido lateral, segmento interno
Globo pálido, segmento interno; porción reticular de la sustancia nigra
Globo pálido, segmento interno, porción reticular de la sustancia nigra
Globo pálido ventral
Tálamo
Núcleos ventral lateral y ventral anterior
Núcleos mediodorsal y ventral anterior
Núcleos mediodorsal y ventral anterior
Núcleo mediodorsal

Comparación del asa motora y de las tres asas no motoras de los ganglios basales.

B) podría ser resultado de la interrupción de estas asas no motoras.

De hecho, en la actualidad se cree que existe una variedad de trastornos causados al menos en parte por el daño de los componentes no motores de los ganglios basales. Por ejemplo, los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette producen palabras inapropiadas y obscenidades así como "tics" vocales y motores no deseados y gruñidos repetitivos. Estas manifestaciones pueden ser resultado de la actividad excesiva en las asas de los ganglios basales que regulan el circuito cognoscitivo de las áreas prefrontales del lenguaje. Otro ejemplo es la esquizofrenia, de la que algunos investigadores argumentaron que se asocia con una actividad aberrante de las asas límbica y prefrontal, que conduce a alucinaciones, ideas delirantes, pensamientos desorganizados y pérdida de la expresión emocional. En apoyo del argumento de la contribución de los ganglios basales a la esquizofrenia, se sabe que los agentes antipsicóticos actúan sobre los receptores dopaminérgicos que se encuentran en altas concentraciones en el cuerpo estriado. Otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión y la ansiedad crónica, también pueden implicar disfunciones del asa límbica. Por lo tanto, un desafío para la investigación futura es comprender más cabalmente las relaciones entre los problemas clínicos y otras funciones de los ganglios basales en su mayor parte no exploradas.

Bibliografia

Alexander, G. E., M. R. DeLong y P. L. Strick (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu. Rev. Neurosci. 9: 357-381.

Bhatia, K. P. y C. D. Marsden (1994) The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain 177: 859-876.

Blumenfeld, H. (2002) *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Drevets, W. C. y otros 6 (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386: 824-827

Graybiel, A. M. (1997) The basal ganglia and cognitive pattern generators. Schiz. Bull. 23: 459-469.

Jenike, M. A., L. Baer y W. E. Minichiello (1990) *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.

Martin, J. H. (1996) *Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York: McGraw-Hill.

Middleton, F. A. y P. L. Strick (2000) Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. Brain Cogn. 42: 183-200.

Lecturas adicionales

Revisiones

ALEXANDER, G. E. Y M. D. CRUTCHER (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 13: 266-271.

DELONG, M. R. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci. 13: 281-285.

GERFEN, C. R. Y C. J. WILSON (1996) *The basal ganglia*. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 12: *Integrated Systems of the CNS*, parte III. L. W. Swanson, A. Björklund y T. Hokfelt (eds.). New York: Elsevier Science Publishers, pp. 371-468.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. Y L. D. SELEMON (1990) New frontiers in basal ganglia research. Trends Neurosci. 13: 241-244.

GRAYBEL, A. M. Y C. W. RAGSDALE (1983) Biochemical anatomy of the striatum. En *Chemical Neuroanatomy*. P. C. Emson (ed.). New York: Raven Press, pp. 427-504.

HIKOSAKA, O. Y R. H. WURTZ (1989) The basal ganglia. En *The Neurobiology of Eye Movements*, R. H. Wurtz y M. E. Goldberg (eds.). New York: Elsevier Science Publishers, pp. 257-281.

KAJI, R. (2001) Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. J. Med. Invest. 48: 142-146.

MINK, J. W. Y W. T. THACH (1993) Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. Curr. Opin. Neurobiol. 3: 950-957.

POLLACK, A. E. (2001) Anatomy, physiology, and pharmacology of the basal ganglia. Neurol. Clin 19: 523-534.

SLAGHT, S. J, T. PAZ, S. MAHON, N. MAURICE, S. CHARPIER Y J. M. DENIAU (2002) Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia. Implications for the role of the basal ganglia in epilepsy. Epileptic Disord. Suppl 3: S9-S22.

WILSON, C. J. (1990) Basal ganglia. En *Synaptic Organization of the Brain*. G. M. Shepherd (ed.). Oxford: Oxford University Press, capítulo 9.

Artículos originales importantes

ANDEN, N.-E., A. DAHLSTROM, K. FUXE, K. LARSSON, K. OLSON Y U. UNGERSTEDT (1966) Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta Physiol. Scand. 67: 313-326.

BRODAL, P. (1978) The corticopontine projection in the rhesus monkey: Origin and principles of organization. Brain 101: 251-283.

CRUTCHER, M. D. Y M. R. DELONG (1984) Single cell studies of the primate putamen. Exp. Brain Res. 53: 233-243.

DELONG, M. R. Y P. L. STRICK (1974) Relation of basal ganglia, cerebellum, and motor cortex units to ramp and ballistic movements. Brain Res. 71: 327-335.

DIFIGLIA, M., R PASIK Y T. PASIK (1976) A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. Brain Res. 114: 245-256.

KEMP, J. M. Y T. P. S. POWELL (1970) The corticostriate projection in the monkey. Brain 93: 525-546.

KIM, R, K NAKANO, A. JAYARAMAN Y M. B. CARPENTER (1976) Projections of the globus pallidus and adjacent structures: An autoratiographic study in the monkey. J. Comp. Neurol. 169: 217-228.

KOCSIS, J. D., M. SUGIMORI Y S. T. KITAI (1977) Convergence of excitatory synaptic inputs to caudate spiny neurons. Brain Res. 124: 403-413.

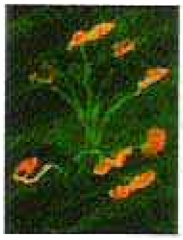
SMITH, Y., M. D. BEVAN, E. SHINK Y J. P. BOLAM (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neurosci. 86: 353-387.

Libros

BRADLEY, W. G., R B. DAROFF, G. M. FENICHEL Y C D. MARSDEN (EDS.). (1991) *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, capítulos 29 y 77..

KLAWANS, H. L. (1989) *Toscanini's Fumble and Other Tales of Clinical Neurology*. New York: Bantam, capítulos 7 y 10.

Capítulo 18



Modulación del movimiento por el cerebelo

os generales

erencia de las neuronas motoras superiores descritas en el capítulo
élulas eferentes del cerebelo no proyectan directamente hasta los cir-
cales del tronco del encéfalo y la médula espinal que organizan el
nto ni hasta las neuronas motoras inferiores que inervan los múscu-
cambio, al igual que los ganglios basales, el cerebelo influye en los
ntos al modificar los patrones de actividad de las neuronas motoras
es. De hecho, el cerebelo envía proyecciones prominentes práctica-
todas las neuronas motoras superiores. Desde el punto de vista estruc-
cerebelo tiene dos componentes principales: una corteza cerebelosa
y un agrupamiento subcortical de células denominadas en conjunto
cerebelosos profundos. Las vías que alcanzan el cerebelo desde otras
encefálicas (en los seres humanos, predominantemente la corteza
sa) proyectan hacia ambos componentes; así, los axones aferentes
mas a los núcleos profundos y la corteza cerebelosa. Las células efe-
la corteza cerebelosa proyectan hacia los núcleos cerebelosos pro-
os que dan origen a las vías eferentes principales que abandonan el
para regular las neuronas motoras superiores en la corteza cerebral
co del encéfalo. Así, en forma muy similar a los ganglios basales, el
forma parte de un asa amplia que recibe proyecciones desde la cor-
bral y el tronco del encéfalo, y envía nuevamente proyecciones hacia
evidente que la función primaria del cerebelo es detectar la diferen-
"error motor", entre el movimiento que se intentó y el movimiento
ravés de sus proyecciones hacia las neuronas motoras superiores, re-
rror. Estas correcciones se pueden hacer durante el curso del movi-
como forma de aprendizaje motor cuando se almacena la corrección.
se daña este asa de retroalimentación, como se observa en muchas
lades cerebelosas, los individuos afectados cometen errores persis-
l movimiento cuyo carácter específico depende de la ubicación del

cación del cerebelo

rebelo puede subdividirse en tres partes principales sobre la base de
as en los orígenes de las aferencias (fig. 18-1; cuadro 18-1). Por le-
bdivisión más grande en los seres humanos es el **cerebrocerebelo** que
mayor parte del hemisferio cerebeloso lateral y recibe aferencias de
áreas de la corteza cerebral. Esta región del cerebelo está especial-
en desarrollada en los primates. El cerebrocerebelo está vinculado
gulación de los movimientos muy hábiles, sobre todo la planifica-
ejecución de las secuencias espaciales y temporales complejas del

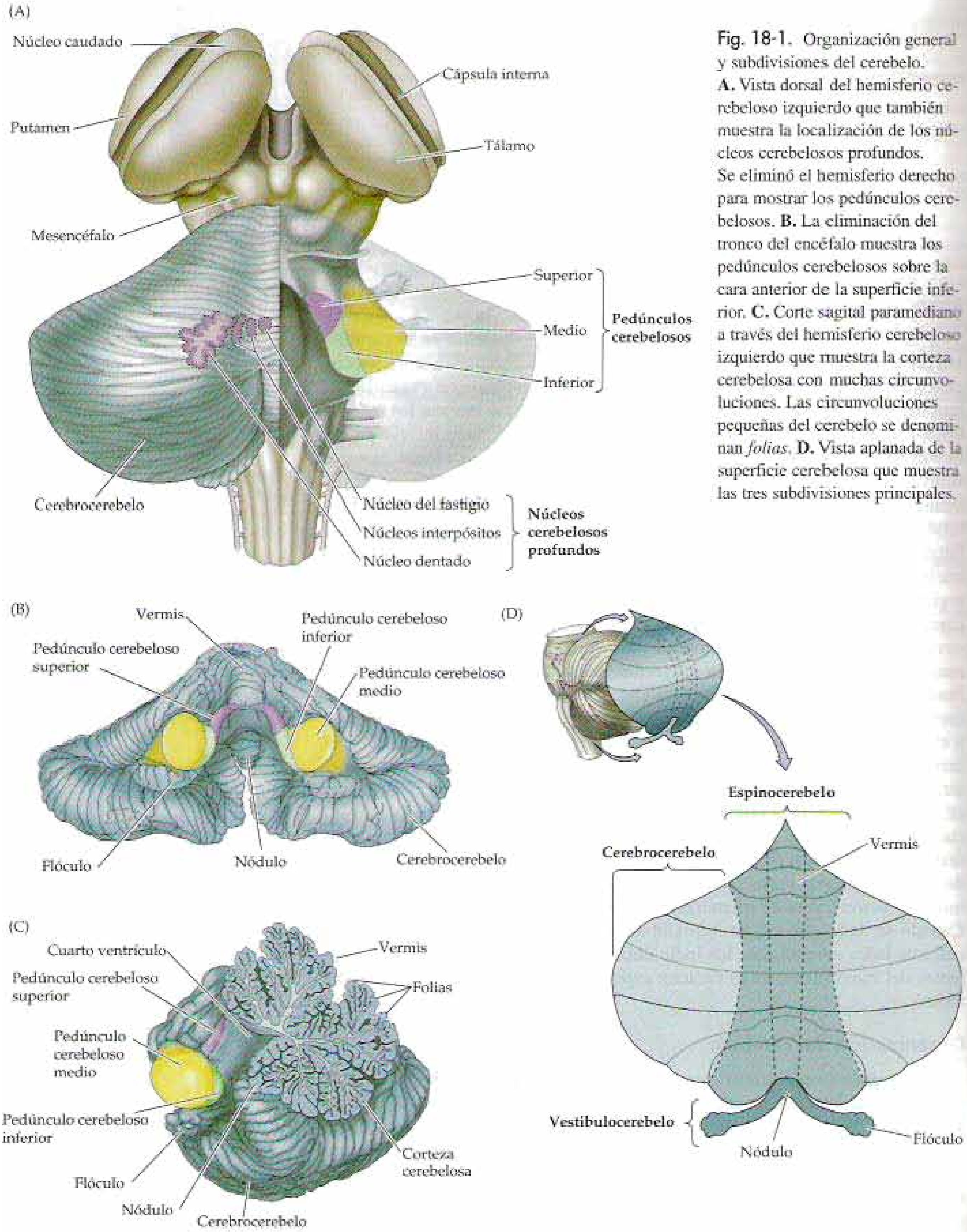

(A)
Núcleo caudado
Cápsula interna
Putamen
Tálamo
Mesencéfalo
Superior
Medio
Inferior
Pedúnculos cerebelosos
Cerebrocerebelo
Núcleo del fastigio
Núcleos interpósitos
Núcleo dentado
Núcleos cerebelosos profundos
(B)
Vermis
Pedúnculo cerebeloso inferior
Pedúnculo cerebeloso superior
Pedúnculo cerebeloso medio
Flóculo
Nódulo
Cerebrocerebelo
(C)
Cuarto ventrículo
Vermis
Pedúnculo cerebeloso superior
Folias
Pedúnculo cerebeloso medio
Pedúnculo cerebeloso inferior
Corteza cerebelosa
Flóculo
Nódulo
Cerebrocerebelo
(D)
Espinocerebelo
Cerebrocerebelo
Vermis
Vestibulocerebelo
Nódulo
Flóculo

Fig. 18-1. Organización general y subdivisiones del cerebelo. **A.** Vista dorsal del hemisferio cerebeloso izquierdo que también muestra la localización de los núcleos cerebelosos profundos. Se eliminó el hemisferio derecho para mostrar los pedúnculos cerebelosos. **B.** La eliminación del tronco del encéfalo muestra los pedúnculos cerebelosos sobre la cara anterior de la superficie inferior. **C.** Corte sagital paramediano a través del hemisferio cerebeloso izquierdo que muestra la corteza cerebelosa con muchas circunvoluciones. Las circunvoluciones pequeñas del cerebelo se denominan *folias*. **D.** Vista aplanada de la superficie cerebelosa que muestra las tres subdivisiones principales.

movimiento (incluido el habla). La porción filogenéticamente más antigua del cerebelo es el **vestibulocerebelo**. Esta porción comprende los lóbulos caudales del cerebelo e involucra el **flóculo** y el **nódulo**. Como su nombre lo indica, el vestibulocerebelo recibe aferencias desde los núcleos vestibulares en el tronco del encéfalo y está vinculado sobre todo con la regulación de los movimientos que subyacen a la postura y el equilibrio. La última de las subdivisiones mayores es el **espinocerebelo**. Éste ocupa la zona mediana y paramediana de los hemisferios cerebelosos y es la única parte que recibe aferencias directamente desde la médula espinal. La porción lateral del espinocerebelo está vinculada en mayor medida con los movimientos de los músculos distales, como los movimientos relativamente groseros de las extremidades al caminar. La porción central, denominada **vermis**, se vincula fundamentalmente con los movimientos de los músculos proximales, y también regula los movimientos oculares en respuesta a las aferencias vestibulares.

Las conexiones entre el cerebelo y otras partes del sistema nervioso se producen por medio de tres vías grandes denominadas **pedúnculos cerebelosos** (figs. 18-1 a 18-3). El **pedúnculo cerebeloso superior** (o **brachium conjunctivum**) es casi totalmente una vía eferente. Las neuronas que dan origen a esta vía se encuentran en los núcleos cerebelosos profundos y sus axones se proyectan hacia las neuronas motoras superiores en el núcleo rojo, las capas profundas del colículo superior y, después de un relevo en el tálamo dorsal, las áreas motora primaria y premotora de la corteza (véase cap. 16). El **pedúnculo cerebeloso medio** (o **brachium pontis**) es una vía aferente hacia el

CUADRO 18-1.

Componentes principales del cerebelo

Corteza cerebelosa
  Cerebrocerebelo
  Espinocerebelo
  Vestibulocerebelo
Núcleos cerebelosos profundos
  Núcleo dentado
  Núcleos interpósitos
  Núcleo del fastigio
Pedúnculos cerebelosos
  Pedúnculo superior
  Pedúnculo medio
  Pedúnculo inferior

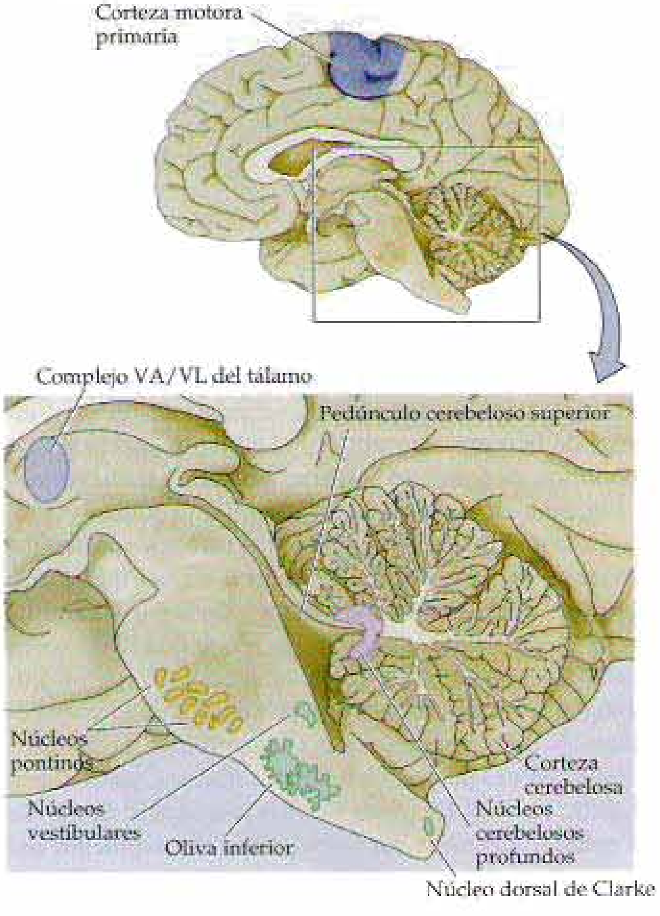


Fig. 18-2. Componentes del tronco del encéfalo y del diencéfalo relacionados con el cerebelo. Este corte sagital muestra las estructuras principales del sistema cerebeloso, entre las que se incluyen la corteza cerebelosa, los núcleos cerebelosos profundos y el complejo ventral anterior y ventral lateral (VA/VL), que es la estructura diana de algunos de los núcleos cerebelosos profundos.

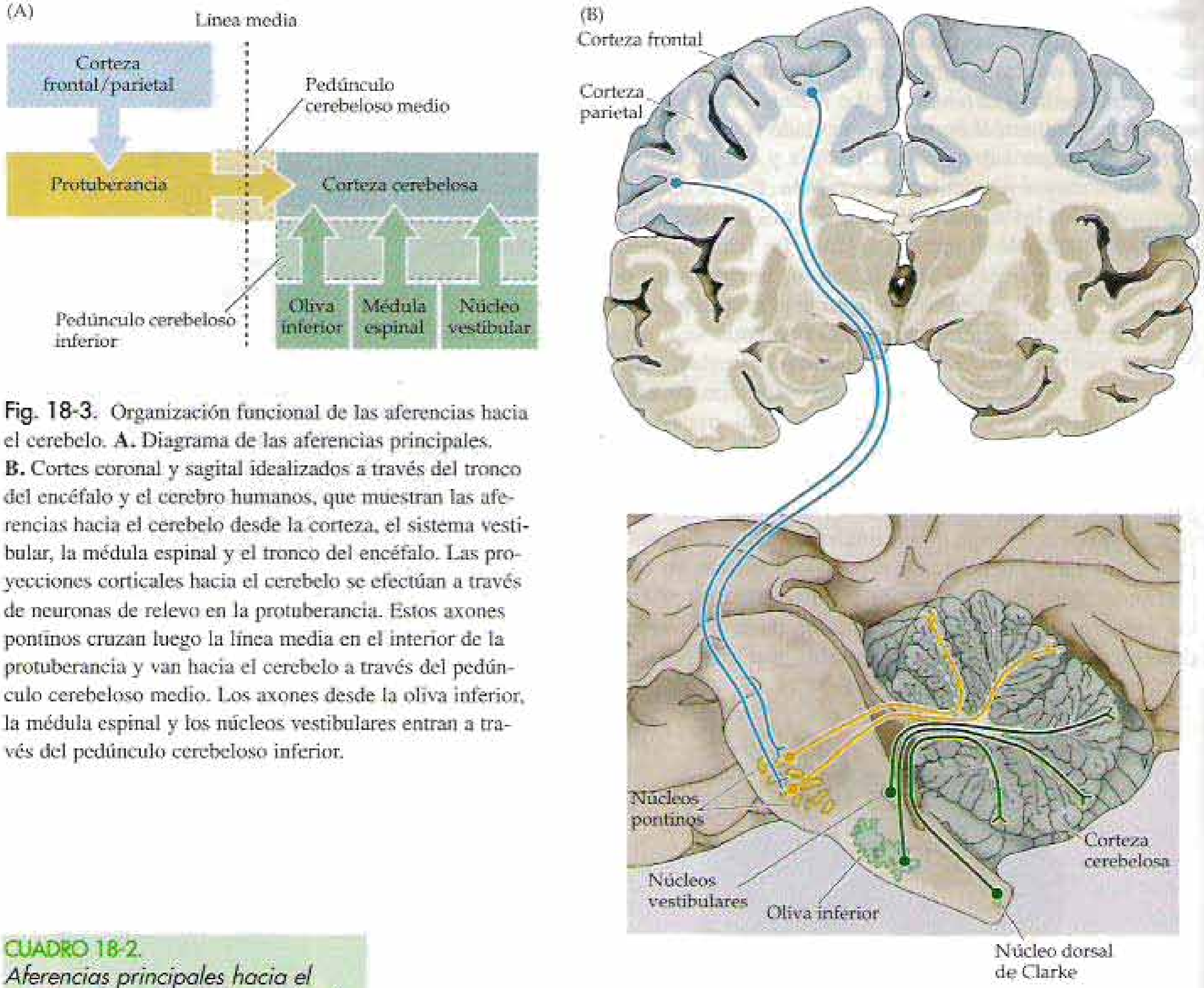

(A)
Línea media
Corteza frontal/parietal
Pedúnculo cerebeloso medio
Protuberancia
Corteza cerebelosa
Pedúnculo cerebeloso inferior
Oliva inferior
Médula espinal
Núcleo vestibular
(B)
Corteza frontal
Corteza parietal
Núcleos pontinos
Núcleos vestibulares
Oliva inferior
Corteza cerebelosa
Núcleo dorsal de Clarke

Fig. 18-3. Organización funcional de las aferencias hacia el cerebelo. **A.** Diagrama de las aferencias principales. **B.** Cortes coronal y sagital idealizados a través del tronco del encéfalo y el cerebro humanos, que muestran las aferencias hacia el cerebelo desde la corteza, el sistema vestibular, la médula espinal y el tronco del encéfalo. Las proyecciones corticales hacia el cerebelo se efectúan a través de neuronas de relevo en la protuberancia. Estos axones pontinos cruzan luego la línea media en el interior de la protuberancia y van hacia el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso medio. Los axones desde la oliva inferior, la médula espinal y los núcleos vestibulares entran a través del pedúnculo cerebeloso inferior.

CUADRO 18-2.

Aferencias principales hacia el cerebelo (a través de los pedúnculos cerebelosos inferior y medio)

Desde la corteza cerebral:
- Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)
- Corteza cingular (límbica)
- Corteza frontal (motora primaria y secundaria)

Otros orígenes:
- Núcleo rojo
- Colículo superior
- Médula espinal (columna de Clarke)
- Laberinto y núcleos vestibulares
- Formación reticular
- Núcleo olivar inferior
- Locus ceruleus

cerebelo; la mayor parte de los cuerpos celulares que originan esta vía están en la base de la protuberancia, donde forman los **núcleos pontinos** (fig. 18-2). Estos últimos reciben aferencias de una amplia variedad de fuentes, incluidas casi todas las áreas de la corteza cerebral y el colículo superior. Los axones de los núcleos pontinos, denominados **fibras pontinas transversas**, cruzan la línea media e ingresan en el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso medio (fig. 18-3). Cada uno de los dos pedúnculos cerebelosos medios contiene más de 20 millones de axones, lo que lo convierte en una de las vías más grandes del encéfalo. En comparación, los tractos óptico y piramidal contienen sólo alrededor de un millón de axones. La mayoría de estos axones pontinos transmiten información desde la corteza hasta el cerebelo. Por último, el **pedúnculo cerebeloso inferior** (o **cuerpo restiforme**) es el más pequeño pero el más complejo, y contiene numerosas vías aferentes y eferentes. Las vías eferentes de este pedúnculo proyectan hacia los núcleos vestibulares y la formación reticular; entre las vías aferentes se incluyen axones desde los núcleos vestibulares, la médula espinal y varias regiones del tegmento del tronco del encéfalo.

Proyecciones hacia el cerebelo

La corteza cerebral es por lejos la fuente más importante de aferencias hacia el cerebelo y el destino principal de estas aferencias es el cerebrocerebelo (véanse fig. 18-3 y cuadro 18-2). Estas vías surgen de un área más circunscripta de la corteza que aquellas hacia los ganglios basales (véase cap. 17). La mayoría se origina en las cortezas motora primaria y premotora del lóbulo frontal, las cortezas somatosensitivas primaria y secundaria del lóbulo parietal anterior, y las regiones visuales secundarias del lóbulo parietal posterior (fig. 18-4). Las aferencias visuales hacia el cerebelo se originan principalmente en áreas de asociación vinculadas con el procesamiento de estímulos visuales (esto es, las estructuras diana corticales de la corriente magnocelular; véase cap. 11). En realidad, la coordinación con guía visual del movimiento progresivo es una de las tareas principales que lleva a cabo el cerebrocerebelo. La mayor parte de estas vías corticales tiene un relevo en los núcleos pontinos antes de ingresar en el cerebelo (véase fig. 18-3).

Las vías sensitivas también se proyectan hacia el cerebelo (véanse fig. 18-3 y cuadro 18-2). Los axones vestibulares desde el octavo nervio craneal y los axones desde los núcleos vestibulares en el bulbo raquídeo proyectan hacia el vestibulocerebelo. Además, las neuronas de relevo en **el núcleo dorsal de Clarke** de la médula espinal (un grupo de neuronas de relevo inervadas por axones propioceptivos desde la periferia; véase cap. 8) envían sus axones hacia el espinocerebelo. Las aferencias vestibulares y medulares proporcionan al cerebelo la información proveniente del laberinto en el oído, de los husos musculares y de otros mecanorreceptores que controlan la posición y el movimiento del cuerpo. Las aferencias somatosensitivas son mapeadas topográficamente en el espinocerebelo, de modo que hay representaciones ordenadas de la superficie corporal en el interior del cerebelo (fig. 18-5). Sin embargo, estos mapas están "fracturados"; o sea que el análisis electrofisiológico de grano fino indica que cada área pequeña de la superficie corporal está representada varias veces por grupos de células separadas espacialmente más que por un sitio específico en el interior de un solo mapa topográfico continuo de la superficie corporal. Las aferencias vestibulares y medulares se mantienen homolaterales desde su punto de entrada en el tronco del encéfalo, y se encuentran en el pedúnculo cerebeloso inferior (véase fig. 18-3B). Esta disposición asegura que, a diferencia de la mayoría de las áreas del encéfalo, el cerebelo derecho está vinculado con la mitad derecha del cuerpo y el cerebelo izquierdo con la mitad izquierda.

Por último, la totalidad del cerebelo recibe aferencias moduladoras desde la **oliva inferior** y el locus ceruleus en el tronco del encéfalo. Estos núcleos evidentemente participan en las funciones de aprendizaje y de memoria en las que actúan los circuitos cerebelosos.

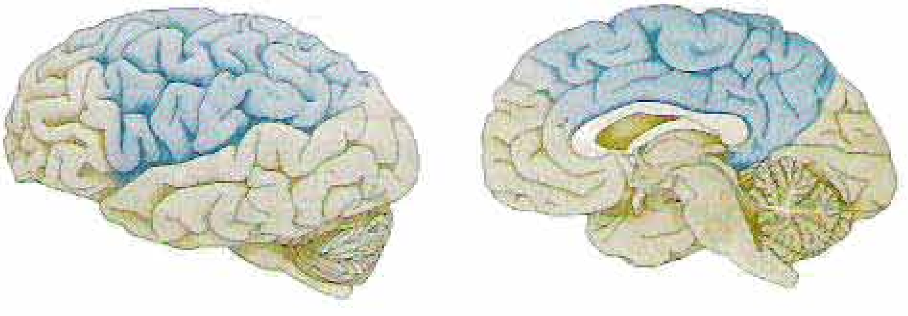
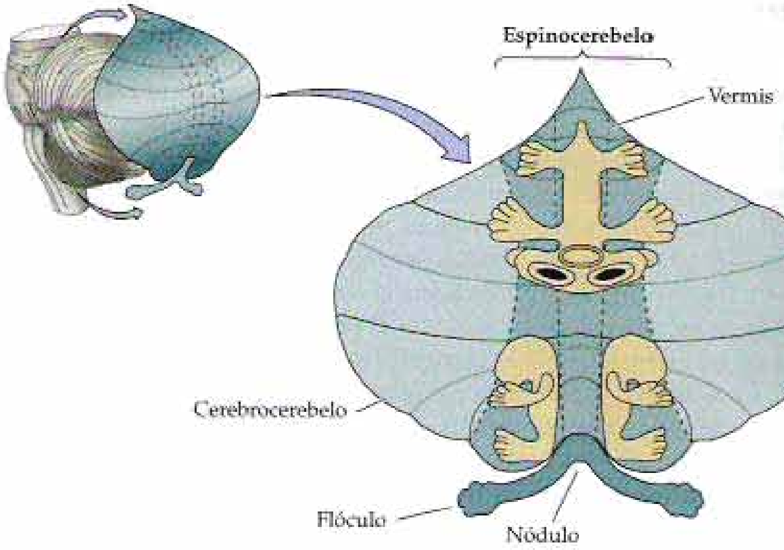


Fig. 18-4. Regiones de la corteza cerebral que se proyectan hacia el cerebelo (se muestran en azul). Las proyecciones corticales hacia el cerebelo provienen principalmente de la corteza de asociación sensitiva del lóbulo parietal y las áreas de asociación motoras del lóbulo frontal.

Fig. 18-5. Mapas somatotópicos de la superficie corporal en el cerebelo. El espinocerebelo contiene por lo menos dos mapas del cuerpo.



Proyecciones desde el cerebelo

A excepción de una proyección directa desde el vestibulocerebelo hasta los núcleos vestibulares, la corteza cerebelosa proyecta hacia los núcleos cerebelosos profundos, que proyectan por su parte a las neuronas motoras superiores en la corteza (a través de un relevo en el tálamo) y en el tronco del encéfalo (fig. 18-6 y cuadro 18-3). Hay cuatro núcleos profundos mayores: el **núcleo dentado** (por lejos el más grande), dos **núcleos interpósitos** y el **núcleo del fastigio**. Cada uno recibe aferencias desde una región diferente de la corteza cerebelosa. En general, aunque los límites no son claros, el cerebrocerebelo proyecta fundamentalmente hacia el núcleo dentado, el espinocerebelo hacia los núcleos interpósitos y el vestibulocerebelo hacia el núcleo del fastigio. Las vías desde el núcleo dentado están destinadas para la corteza a través de un relevo en el complejo nuclear ventral del tálamo. Como cada hemisferio cerebeloso está vinculado con el lado homolateral del cuerpo, esta línea debe cruzar la línea media para que la corteza motora en cada hemisferio, que está vinculada con la musculatura contralateral, reciba información desde el cerebelo apropiado. En consecuencia, los axones dentados abandonan el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso superior, cruzan en la **decusación del pedúnculo cerebeloso superior** en el mesencéfalo caudal y luego ascienden hasta el tálamo.

Los núcleos talámicos que reciben proyecciones desde los núcleos cerebelosos profundos están divididos en dos subdivisiones distintas del complejo nuclear ventral lateral: la porción oral o anterior del segmento posterolateral y una región denominada simplemente "área X". Ambos relevos talámicos proyectan directamente hacia las cortezas motora primaria y de asociación premotora. Así, el cerebelo tiene acceso a las neuronas motoras superiores que organizan la secuencia de contracciones musculares que subyacen a los movimientos voluntarios complejos (véase cap. 16). Las vías que abandonan los núcleos cerebelosos profundos también proyectan hacia neuronas motoras superiores en el núcleo rojo, el colículo superior, los núcleos vestibulares y la formación reticular (véanse cuadro 18-3 y cap. 16).

CUADRO 18-3.
Estructuras diana eferentes del cerebelo

- Núcleo rojo
- Núcleos vestibulares
- Colículo superior
- Formación reticular
- Corteza motora (a través de un relevo en los núcleos ventrales laterales del tálamo)

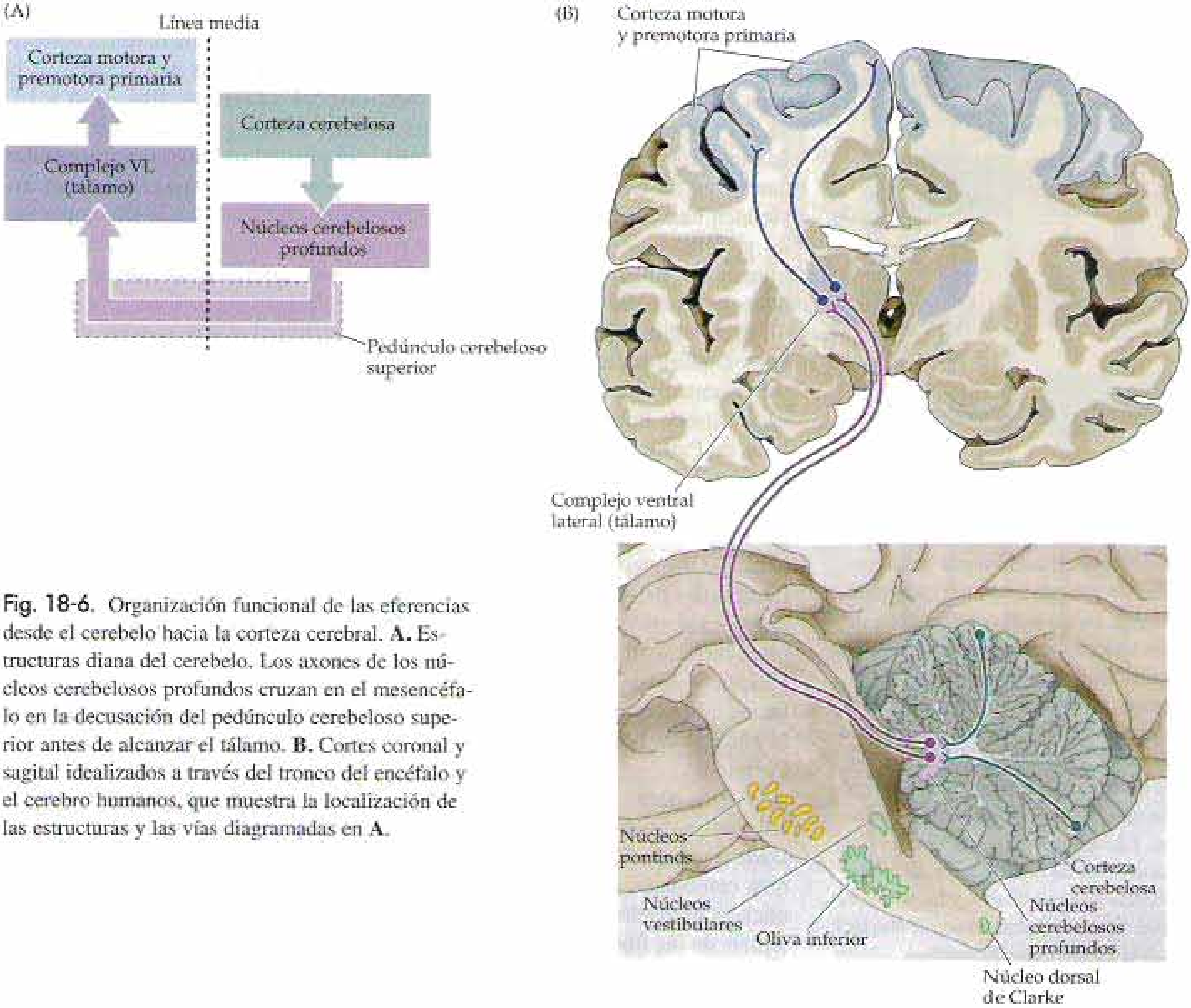

(A)
Línea media
Corteza motora y premotora primaria
Corteza cerebelosa
Complejo VL (tálamo)
Núcleos cerebelosos profundos
Pedúnculo cerebeloso superior
(B)
Corteza motora y premotora primaria
Complejo ventral lateral (tálamo)
Núcleos pontinos
Núcleos vestibulares
Oliva inferior
Corteza cerebelosa
Núcleos cerebelosos profundos
Núcleo dorsal de Clarke

Fig. 18-6. Organización funcional de las eferencias desde el cerebelo hacia la corteza cerebral. **A.** Estructuras diana del cerebelo. Los axones de los núcleos cerebelosos profundos cruzan en el mesencéfalo en la decusación del pedúnculo cerebeloso superior antes de alcanzar el tálamo. **B.** Cortes coronal y sagital idealizados a través del tronco del encéfalo y el cerebro humanos, que muestra la localización de las estructuras y las vías diagramadas en **A.**

En algunos estudios anatómicos que utilizan virus para rastrear cadenas de conexiones entre las células nerviosas se observó que gran parte del cerebrocerebelo envía información nuevamente a áreas no motoras de la corteza para formar "asas cerradas". O sea que una región del cerebelo se proyecta nuevamente hacia la misma área cortical que a su vez se proyecta hacia ella. Estas asas cerradas van paralelas a las "asas abiertas" que reciben aferencias desde varias áreas corticales y canalizan otra vez las eferencias hacia las neuronas motoras superiores en regiones específicas de las cortezas motora y premotora (fig. 18-7).

Circuitos en el interior del cerebelo

El destino final de las vías aferentes hacia la corteza cerebelosa es un tipo celular distinto denominado **célula de Purkinje** (fig. 18-8). Sin embargo, las aferencias desde la corteza cerebral hacia las células de Purkinje son indirectas. Las neuronas de los núcleos pontinos reciben una proyección desde la corteza cerebral y luego transmiten la información hacia la corteza cerebelo-

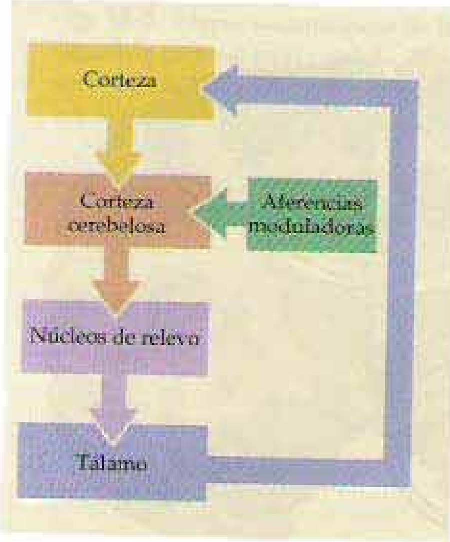


Fig. 18-7. Diagrama en el que se resumen la modulación motora por el cerebrocerebelo. El componente de procesamiento central, la corteza cerebrocerebelosa, recibe aferencias masivas de la corteza cerebral y genera señales que ajustan las respuestas de las neuronas motoras superiores para regular el curso de un movimiento. Obsérvese que las aferencias moduladoras también influyen en el procesamiento de la información en el interior de la corteza cerebelosa. Las señales eferentes desde la corteza cerebelosa o transmiten en forma indirecta hasta el tálamo y luego nuevamente hasta la corteza motora, donde modulan los comandos motores.

sa contralateral. Los axones desde los núcleos pontinos y otros orígenes se denominan **fibras musgosas** debido al aspecto de sus terminaciones sinápticas. Las fibras musgosas hacen sinapsis sobre las **células granulosas** de la capa de células granulosas de la corteza cerebelosa (véanse figs. 18-8 y 18-9). La mayoría de los autores sostiene que las células granulares cerebelosas son la clase más abundante de neuronas del encéfalo humano. Estas células dan origen a axones especializados denominados **fibras paralelas** que ascienden hasta la **capa molecular** de la corteza cerebelosa. Las fibras paralelas se bifurcan en la capa molecular para formar ramas con forma de T que transmiten información a través de sinapsis excitadoras a las espinas dendríticas de las células de Purkinje.

Estas últimas presentan la característica histológica más notable del cerebelo. Dendritas elaboradas se extienden en la capa molecular desde una capa subyacente única de los cuerpos de estas células nerviosas gigantes (denominada capa de Purkinje). Una vez en la capa molecular, las dendritas de las células de Purkinje se ramifican extensamente en un plano en ángulo recto con la trayectoria de las fibras paralelas (fig. 18-8A). De esta forma, cada célula de Purkinje se encuentra en posición de recibir aferencias de una cantidad grande de fibras paralelas, y cada fibra paralela puede hacer contacto con una cantidad muy grande de células de Purkinje (del orden de decenas de miles). Las células de Purkinje también reciben aferencias moduladoras directas sobre sus vainas dendríticas desde las **fibras trepadoras**, las que nacen en la oliva inferior (fig. 18-8B). Cada célula de Purkinje recibe muchos contactos sinápticos desde una única fibra trepadora. En la mayoría de los modelos de función del cerebelo las fibras trepadoras regulan el movimiento al modular la eficacia de la conexión de las fibras musgosas-paralelas con las células de Purkinje.

Por su parte, las células de Purkinje se proyectan hacia los núcleos cerebelosos profundos. Son las únicas células eferentes de la corteza cerebelosa. Dado que las células de Purkinje son GABAérgicas, la eferencia desde la corteza cerebelosa es totalmente inhibidora. Sin embargo, las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos reciben aferencias excitadoras desde las colaterales de las fibras musgosas y trepadoras. La inhibición por parte de las células de Purkinje de las neuronas de los núcleos profundos sirve para modular el nivel de esta excitación (fig. 18-9).

Las aferencias desde neuronas del circuito local modulan la actividad inhibidora de las células de Purkinje y se encuentran tanto en las vainas dendríticas como en el cuerpo celular. Las aferencias locales más potentes son los complejos inhibidores de las sinapsis que forman alrededor de los cuerpos de las células de Purkinje las **células en cesta** (véase fig. 18-8A, B). Otro tipo de neurona del circuito local, la **célula estrellada**, recibe aferencias desde las fibras paralelas y proporciona una aferencia inhibidora hacia las dendritas de las células de Purkinje. Por último, la capa molecular contiene las dendritas apicales de un tipo celular denominado **células de Golgi**; estas neuronas poseen sus cuerpos celulares en la capa de células granulares. Las células de Golgi reciben aferencias desde las fibras paralelas y proporcionan una retroalimentación inhibidora a las células de origen de esas fibras (las células granulares).

Este circuito básico se repite una y otra vez durante cada subdivisión en todas las subdivisiones del cerebelo de todos los mamíferos, y es el módulo funcional fundamental del cerebelo. La modulación del flujo de señales a través de estos módulos brinda la base de la regulación en tiempo real del mo-

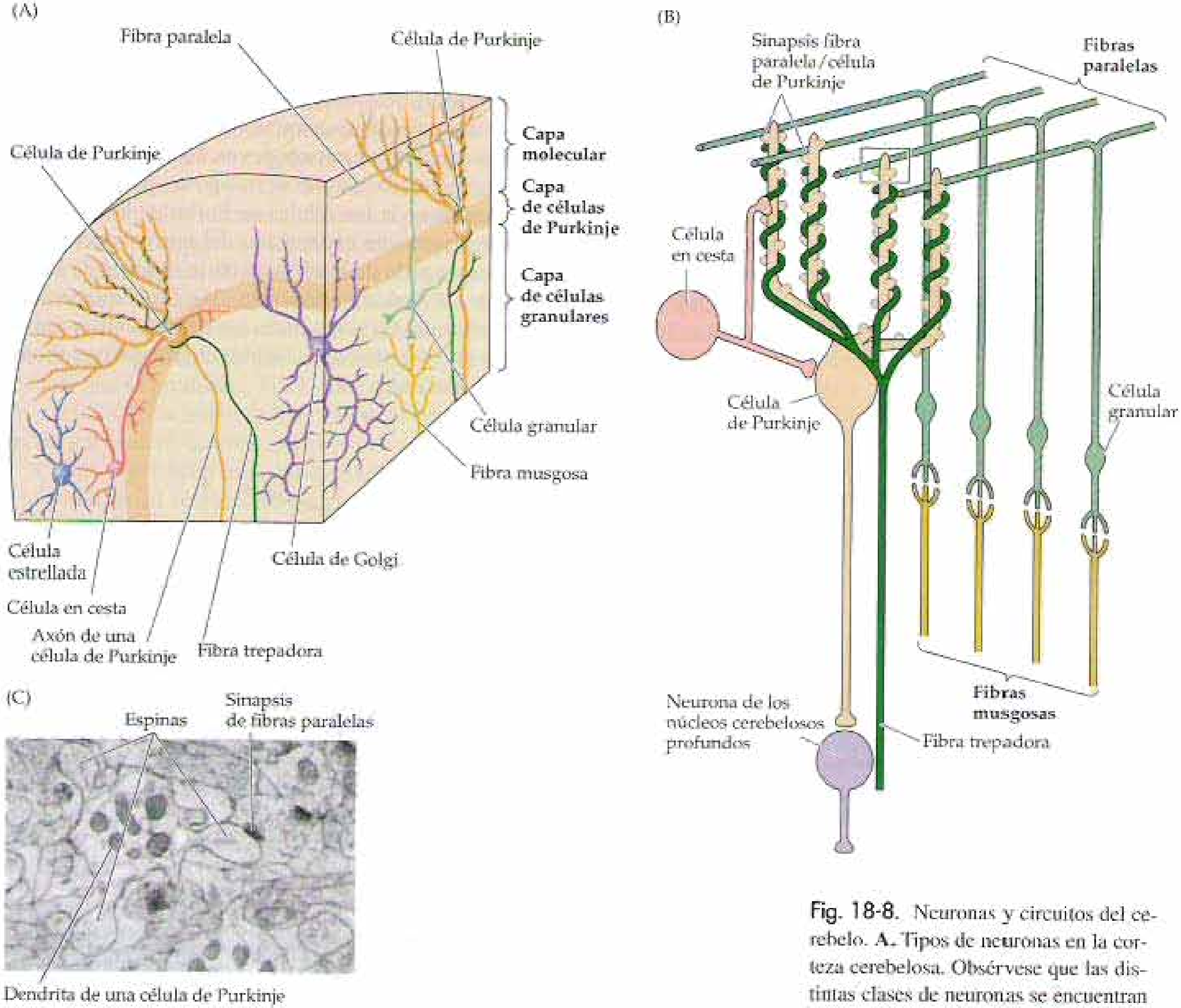

(A)
Fibra paralela
Célula de Purkinje
Célula de Purkinje
Capa molecular
Capa de células de Purkinje
Capa de células granulares
Célula granular
Fibra musgosa
Célula estrellada
Célula en cesta
Axón de una célula de Purkinje
Fibra trepadora
Célula de Golgi
(B)
Sinapsis fibra paralela/célula de Purkinje
Fibras paralelas
Célula en cesta
Célula de Purkinje
Célula granular
Neurona de los núcleos cerebelosos profundos
Fibras musgosas
Fibra trepadora
(C)
Espinas
Sinapsis de fibras paralelas
Dendrita de una célula de Purkinje

Fig. 18-8. Neuronas y circuitos del cerebelo. **A.** Tipos de neuronas en la corteza cerebelosa. Obsérvese que las distintas clases de neuronas se encuentran en las distintas capas. **B.** Diagrama que muestra las aferencias convergentes en la célula de Purkinje desde las fibras paralelas y las neuronas de circuito local (se muestra la región recuadrada con mayor amplificación en **C**). Las eferencias de las células de Purkinje se producen hacia los núcleos cerebelosos profundos. **C.** Microfotografía electrónica que muestra el tallo dendrítico con tres espinas que hacen contacto con sinapsis desde un trío de fibras paralelas. (C, cortesía de A. S. La Mantia y P. Rakic.)

vimiento y de los cambios a largo plazo en la regulación que subyace al aprendizaje motor. El flujo de señales a través de este circuito intrínseco indudablemente complejo se describe mejor en referencia a las células de Purkinje (véase fig. 18-9). Éstas reciben dos tipos de aferencias excitadoras desde el exterior del cerebelo, una en forma directa desde las fibras trepadoras y la otra de manera indirecta a través de las fibras paralelas de las células granulares. Las células de Golgi, estrelladas y en cesta, controlan el flujo de información a través de la corteza cerebelosa. Por ejemplo, forman una retroalimentación inhibidora que puede limitar la duración de las aferencias de las células granulares hacia las células de Purkinje, mientras que las células en cesta brindan una inhibición lateral que puede enfocar la distribución espacial de la actividad de las células de Purkinje. Estas células modulan la actividad de los núcleos cerebelosos profundos, que son impulsados por las aferencias excitadoras directas que reciben desde las colaterales de las fibras musgosas y trepadoras.

La modulación de las eferencias cerebelosas también se produce a nivel de las células de Purkinje (véase fig. 18-9). Esta última modulación puede ser responsable del aspecto del aprendizaje motor de la función cerebelosa. Según un modelo que propuso Masao Ito y col. en la Tokyo University, las fibras trepadoras transmiten el mensaje de un error motor a las células de Purkinje. Este mensaje produce reducciones prolongadas en las respuestas de las células de Purkinje a las aferencias de las fibras musgosas paralelas. Este efecto inhibidor sobre las respuestas de las células de Purkinje desinhibe los núcleos cerebelosos profundos (para una explicación del mecanismo celular probable de esta reducción prolongada de la eficacia de la sinapsis de las fibras paralelas sobre las células de Purkinje véase cap. 24). En consecuencia, hay un aumento de las eferencias del cerebelo hacia los distintos orígenes de las neuronas motoras superiores, en forma muy similar al proceso que se observa en los ganglios basales (véase cap. 17).

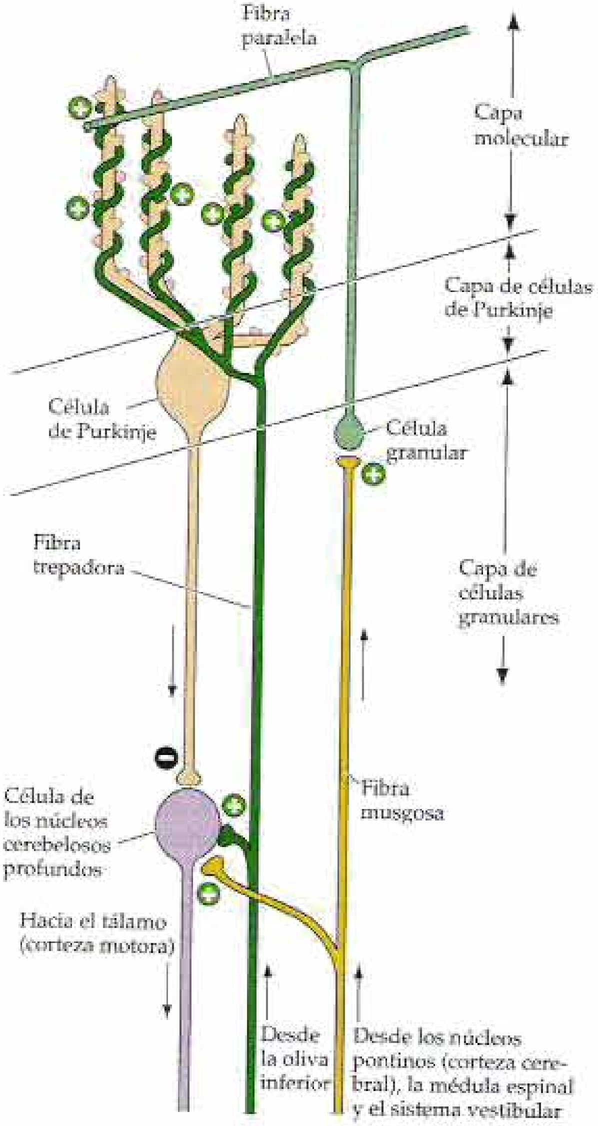

Fibra paralela
Capa molecular
Capa de células de Purkinje
Célula de Purkinje
Célula granular
Fibra trepadora
Capa de células granulares
Célula de los núcleos cerebelosos profundos
Fibra musgosa
Hacia el tálamo (corteza motora)
Desde la oliva inferior
Desde los núcleos pontinos (corteza cerebral), la médula espinal y el sistema vestibular

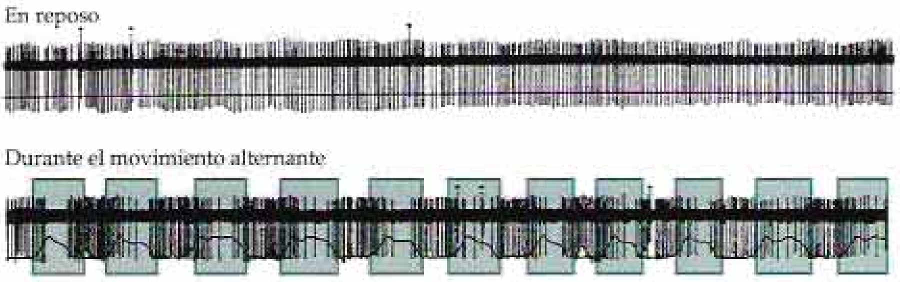
Fig. 18-9. Conexiones excitadoras e inhibidoras en la corteza cerebelosa y los núcleos cerebelosos profundos. Las aferencias excitadoras desde las fibras musgosas y las fibras trepadoras hasta las células de Purkinje y las de los núcleos cerebelosos son básicamente las mismas. Las aferencias convergentes adicionales en la célula de Purkinje desde neuronas de circuito local (células en cesta y estrelladas) y otras células de Purkinje establecen una base para la comparación del movimiento en curso y la retroalimentación sensitiva derivada de él. Las eferencias de las células de Purkinje hacia la célula de los núcleos cerebelosos profundos generan así una señal de corrección de errores que puede modificar los movimientos ya iniciados. Las fibras trepadoras modifican la eficacia de la conexión entre las fibras paralelas y las células de Purkinje, y producen cambios a largo plazo en las eferencias cerebelosas. (Tomado de Stein, 1986.)

Circuito cerebeloso y coordinación del movimiento en curso

Como era de esperar para una estructura que controla y regula el comportamiento motor, la actividad neuronal en el cerebelo cambia continuamente durante el curso de un movimiento. Por ejemplo, la ejecución de una tarea relativamente simple como golpear con el dorso y la palma de la mano alternativamente produce un patrón dinámico de actividad en las células de Purkinje y las células de los núcleos cerebelosos profundos que sigue estrechamente al movimiento en curso (fig. 18-10). Ambos tipos de células son tónicamente activos en reposo y cambian su frecuencia de descarga a medida que se desarrollan los movimientos. Las neuronas responden de manera selectiva a distintos aspectos del movimiento, como la extensión o la contracción de músculos específicos, la posición de las articulaciones y la dirección del movimiento siguiente que se producirá. Por lo tanto, toda esta información es codificada por los cambios en la frecuencia de descarga de las células de Purkinje y las células de los núcleos cerebelosos profundos.

Como lo predicen estas propiedades de la respuesta neuronal, las lesiones y la enfermedad cerebelosas tienden a interrumpir la modulación y la coordinación de los movimientos en curso (recuadro A). Por lo tanto, el sello de los pacientes con daño cerebeloso es la dificultad para producir movimientos suaves y bien coordinados. En cambio, los movimientos tienden a ser en sacudidas e imprecisos, trastorno denominado **ataxia cerebelosa**. Muchas de estas dificultades para ejecutar los movimientos se pueden explicar como la interrupción del papel del cerebelo en la corrección de los errores en los movimientos en curso. Normalmente el mecanismo del cerebelo para corregir los errores asegura que los movimientos se modifiquen para afrontar las circunstancias cambiantes. Según se describió antes, las células de Purkinje y las de los núcleos cerebelosos profundos reconocen los errores posibles al

(A) CÉLULA DE PURKINJE



(B) CÉLULA DE LOS NÚCLEOS PROFUNDOS

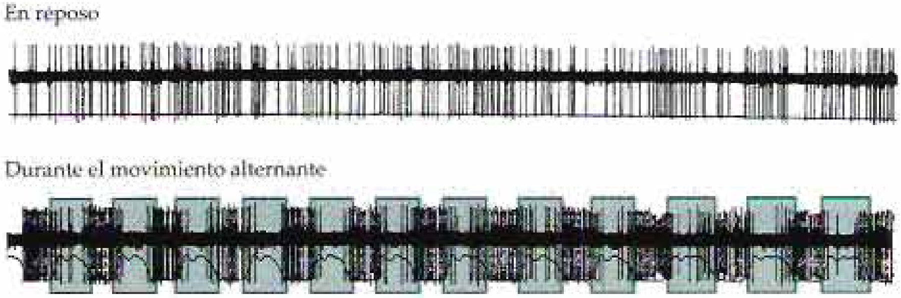


Fig. 18-10. Actividad de las células de Purkinje **A** y las células de los núcleos cerebelosos profundos **B** en reposo (trazados superiores) y durante el movimiento de la muñeca (trazados inferiores). Las líneas por debajo de los registros del potencial de acción muestran cambios en la tensión muscular, registrados mediante electromiografía. Las duraciones de los movimientos de la muñeca están indicadas por los bloques coloreados. Ambas clases de células son tónicamente activas en reposo. Los movimientos alternantes rápidos producen una inhibición transitoria de la actividad tónica de ambos tipos de células. (Tomado de Thach, 1968.)

Recuadro A

Enfermedades por priones

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un trastorno neurológico raro pero devastador caracterizado por ataxia cerebelosa, sacudidas mioclónicas, convulsiones y una progresión fulminante hasta la muerte. Por lo general, el inicio es en la edad media y en los casos típicos la muerte se produce dentro del año. La histopatología característica de la enfermedad, denominada "degeneración espongiforme", implica pérdida neuronal y proliferación glial extensa, principalmente en la corteza del cerebelo y el cerebro; el patrón espongiforme peculiar se debe a vacuolas en el citoplasma de las neuronas y las células gliales. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la única afección humana que se sabe es transmitida por la inoculación (ya sea oral o en el torrente sanguíneo) o que se hereda a través de la línea germinativa. A diferencia de otras enfermedades transmisibles mediadas por microorganismos como virus o bacterias, el agente en este caso es una proteína denominada prión.

Algunas observaciones que se remontan hasta hace unos 30 años sugirieron que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob era infecciosa. El indicio principal provino del scrapie, enfermedad de las ovejas en otra época oscura que también se caracteriza por ataxia cerebelosa, atrofia y prurito intenso. La capacidad para transmitir el scrapie de una oveja a otra sugería firmemente un agente infeccioso. Otro indicio provino del trabajo de Carlton Gajdusek, neurólogo que estudió una enfermedad humana peculiar denominada kuru que se desarrollaba específicamente en un grupo de nativos de Nueva Guinea conocidos por practicar el canibalismo ritual. Al igual que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el kuru es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una ataxia cerebelosa grave y la demencia ulterior, que por lo general conduce a la muerte dentro del año. Las similitudes notables en la histopatología característica del scrapie y el kuru –la degeneración espongiforme– sugirieron una patogenia en común y condujeron a la transmisión exitosa del kuru a monos y chimpancés en la década de 1960, lo que confirmó que en efecto la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob era infecciosa. El período prolongado entre la inoculación y el inicio de la enfermedad (meses a años) condujo a Gajdusek a sugerir que el agente transmisible era lo que denominó un "virus lento".

Estos hallazgos extraordinarios estimularon una búsqueda intensa del agente infeccioso. La transmisión del scrapie de ovejas a hámsters realizada por Stanley Prusiner en la University of California en San Francisco permitió la caracterización bioquímica de fracciones parcialmente purificadas del agente del scrapie del encéfalo del hámster. En forma asombrosa, Prusiner observó que la infectividad era extraordinariamente resistente a la irradiación ultravioleta y las nucleasas, ambos tratamientos que degradan los ácidos nucleicos. Por lo tanto, parecía poco probable que un virus pudiera ser el agente causal. Por el contrario, los procedimientos que modificaban o degradaban proteínas disminuían mucho la infectividad. En 1982, Prusiner acuñó el término *prion* para referirse al agente que produce estas encefalopatías espongiformes transmisibles. Este autor eligió el término para destacar que el agente era una partícula infecciosa proteinácea (en el proceso hizo que la abreviatura fuera un poco más eufónica). Ulteriormente, se demostró que media docena más de enfermedades de los animales –entre los que se incluye la muy publicitada encefalopatía espongiforme bovina o "enfermedad de la vaca loca"– y otras cuatro enfermedades humanas son causadas por priones.

Durante muchos años siguió siendo controversial si los priones contienen ácidos nucleicos no detectados o si

comparar los patrones de actividad convergente que se encuentran disponibles en forma simultánea para ambos tipos de células; las células de los núcleos profundos envían entonces señales correctoras a las neuronas motoras superiores para mantener o mejorar la precisión del movimiento.

Como sucede con los ganglios basales, algunos estudios del sistema oculomotor (sacádicos en particular) contribuyeron mucho al conocimiento de la contribución del cerebelo en la reducción de los errores motores. Por ejemplo, el corte de parte del tendón de los músculos rectos laterales en uno de los ojos de un mono debilita los movimientos oculares horizontales de ese ojo realmente son proteínas. Prusiner recomendó con firmeza una hipótesis de "sólo una proteína", concepto revolucionario en relación con las enfermedades transmisibles. Prusiner propuso que el prion es una proteína que tiene una forma modificada (PrP^{Sc}), en el scrapie, de la proteína huésped normal (PrP^{c}, para "proteína de priones control"), cuya propagación se produce por un cambio de conformación de la PrP^{c} endógena a PrP^{Sc} autocatalizado por PrP^{Sc}. O sea que la forma modificada de la proteína (PrP^{Sc}) transforma la forma normal (PrP^{c}) en la modificada, al igual que se generan los cristales en las soluciones supersaturadas. Las diferencias en la estructura secundaria de PrP^{c} y PrP^{Sc} evidentes mediante espectroscopia óptica apoyaron esta idea. Sin embargo, una hipótesis alternativa era que el agente es simplemente un virus que contiene ácidos nucleicos no convencionales, y que la acumulación de PrP^{Sc} es una consecuencia incidental de la infección y la muerte celular.

Sólo en la última década surgió mucha evidencia convincente que apoya la hipótesis de "sólo una proteína". Primero, la PrP^{Sc} y la infectividad del scrapie se copurifican por algunos procedimientos, como cromatografía de afinidad, utilizando un anticuerpo monoclonal anti-PrP; no se detectó ácido nucleico alguno en preparados altamente purificados, a pesar de los esfuerzos intensos. Segundo, en los seres humanos las encefalopatías espongiformes pueden ser hereditarias y la causa actualmente se sabe que se debe a una mutación (o a mutaciones) en el gen que codifica la PrP. Tercero, los ratones transgénicos portadores de un gen *PrP* mutante equivalente a una de las mutaciones de la enfermedad humana hereditaria por priones desarrollan una encefalopatía espongiforme. Por lo tanto, una proteína defectuosa es suficiente para explicar la enfermedad. Por último, los ratones transgénicos portadores de una mutación nula para *PrP* no desarrollan encefalopatía espongiforme cuando se los inocula el agente del scrapie, mientras que los ratones de tipo salvaje lo hacen. Estos resultados argumentan de manera convincente que PrP^{Sc} debe en realidad interactuar con PrP^{c} endógena para convertirse de PrP^{c} a PrP^{Sc}, y propagar la enfermedad en el proceso. La proteína se encuentra muy altamente conservada entre las especies de mamíferos, lo que sugiere que cumple alguna función esencial, aunque los ratones portadores de una mutación nula para *PrP* no muestran anomalías detectables.

A pesar de estos adelantos quedan muchos interrogantes. ¿Cuál es el mecanismo por el cual se produce una transformación de conformación de PrP^{c} a PrP^{Sc}? ¿De qué modo las mutaciones en sitios diferentes de la misma proteína culminan en los fenotipos distintos evidentes en diversas enfermedades de los seres humanos producidas por priones? Los cambios de conformación de las proteínas, ¿son un mecanismo frecuente de otras enfermedades neurodegenerativas? ¿Y estos hallazgos sugieren un tratamiento para las manifestaciones terribles de las encefalopatías espongiformes?

A pesar de estas preguntas sin respuesta, esta investigación aún es uno de los capítulos más interesantes de la investigación neurológica moderna, y correctamente mereció los premios Nobel de Fisiología o Medicina para Gajdusek (en 1976) y Prusiner (en 1997).

Bibliografía

Bueler, H. y otros 6 (1993) Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 73: 1339-1347.

Gajdusek, D. C. (1977) Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science. 197: 943-960.

Gibbs, C. J., D. C. Gajdusek, D. M. Asher y M. P. Alpers (1968) Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. Science 161: 388-389.

Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 216: 136-144.

Prusiner, S. V., M. R. Scott, S. J. DeArmond y G. E. Cohen (1998) Prion protein biology. Cell 93: 337-348.

Rhodes, R. (1997) *Deadly Feasts: Tracking the Secrets of a Terryfying New Plague*. New York: Simon and Schuster.

Soto, C. (2003) Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. Nature Rev. Neurosci. 4: 49-60.

(fig. 18-11). Cuando se coloca luego un parche sobre el ojo normal para forzar al animal a utilizar su ojo débil, los sacádicos que realiza el ojo débil primero son *hipométricos*; como era de esperar, no alcanzan las estructuras diana visuales. Luego, en los días siguientes, la amplitud de los sacádicos aumenta de manera gradual hasta que nuevamente se tornan precisos. Si se cambia el parche luego para cubrir el ojo debilitado, los sacádicos que realiza ahora el ojo normal son *hipermétricos*. En otras palabras, en un período de algunos días el sistema nervioso corrige el error que comete el ojo débil en los sacádicos aumentando la ganancia en el sistema motor sacádico. Las lesiones en el vermis del espinocerebelo (véase fig. 18-1) eliminan esta capacidad para reducir el error motor.

Pruebas similares de la contribución del cerebelo al movimiento provinieron de los estudios del reflejo oculovestibular (ROV) realizados en monos y seres humanos. El ROV funciona para mantener los ojos entrenados sobre una estructura diana visual durante los movimientos cefálicos (véase cap. 13). La relativa sencillez de este reflejo hizo posible analizar algunos de los mecanismos que permiten el aprendizaje motor como proceso de reducción de errores. Cuando una imagen visual sobre la retina cambia su posición como resultado del movimiento cefálico, los ojos se deben mover a la misma velocidad en la dirección opuesta para mantener una percepción estable. En estos estudios se desafía la adaptabilidad del ROV a los cambios en la naturaleza de la información sensitiva entrante colocando a los sujetos (monos o seres humanos) anteojos amplificadores o reductores (fig. 18-12). Dado que los anteojos alteran el tamaño de la imagen visual sobre la retina, los movimientos oculares com-

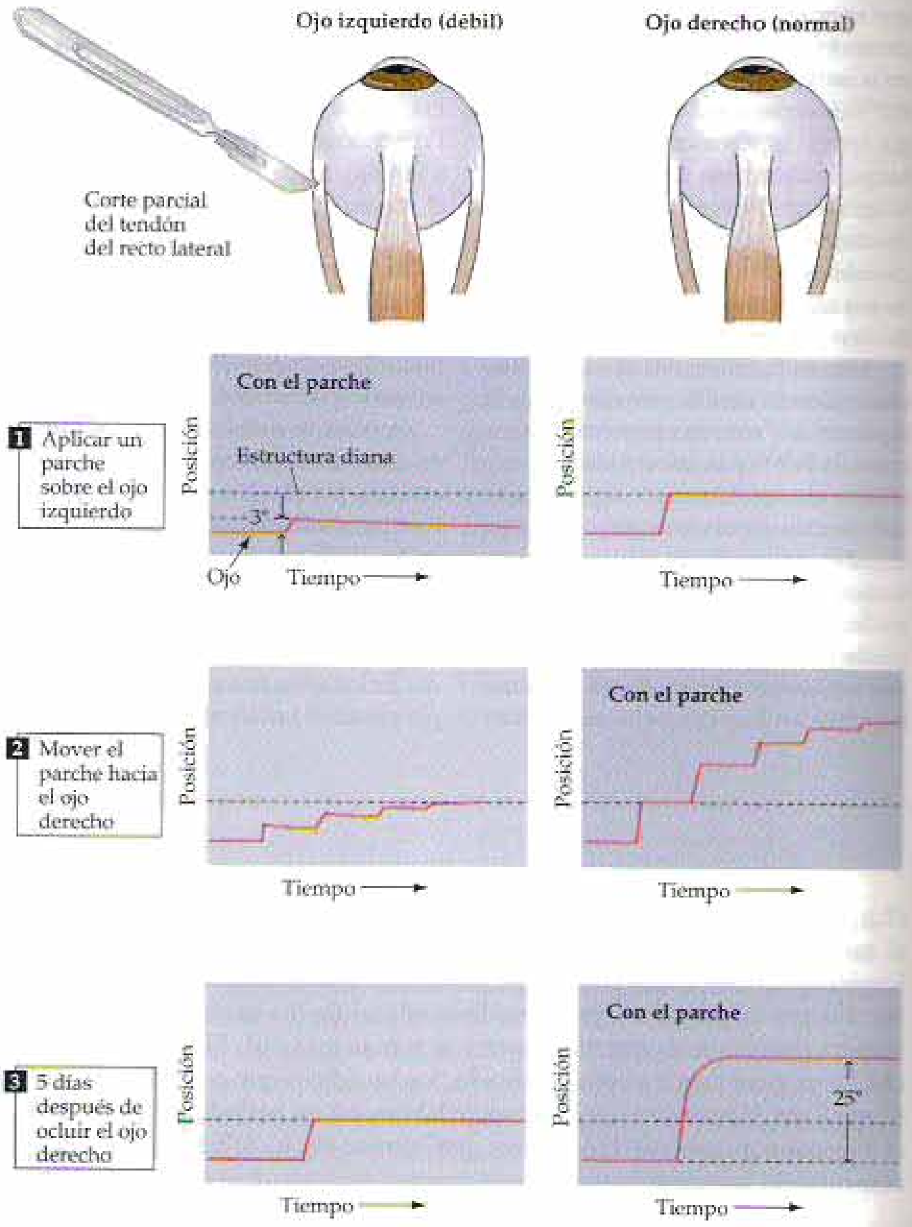
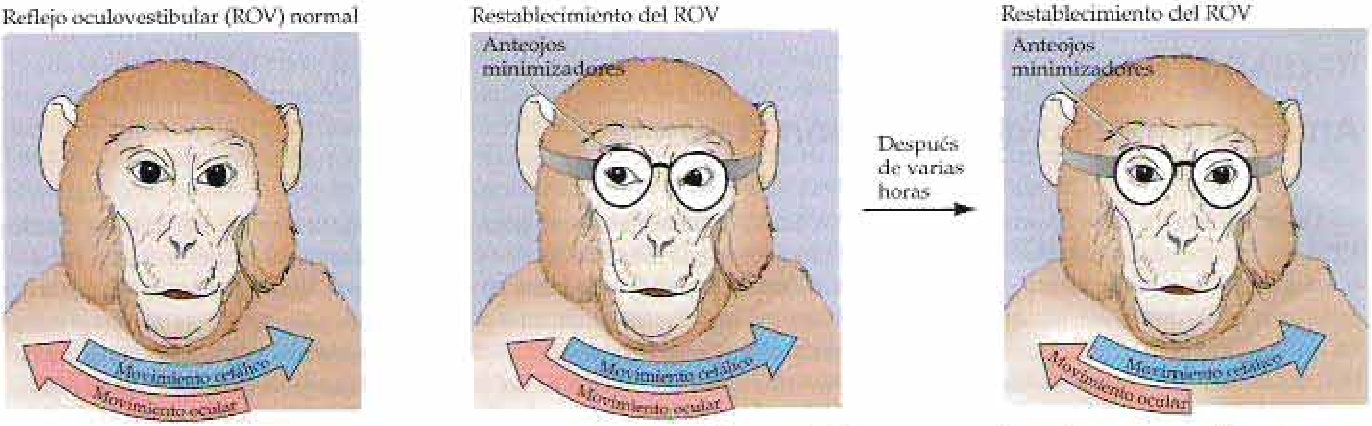

Ojo izquierdo (débil)
Ojo derecho (normal)
Corte parcial del tendón del recto lateral
1 Aplicar un parche sobre el ojo izquierdo
Con el parche
Estructura diana
3°
Ojo
Posición
Tiempo
Posición
Tiempo
2 Mover el parche hacia el ojo derecho
Posición
Tiempo
Con el parche
Posición
Tiempo
3 5 días después de ocluir el ojo derecho
Posición
Tiempo
Con el parche
25°
Posición
Tiempo

Fig. 18-11. Contribución del cerebelo a la modificación de los movimientos oculares sacádicos dependiente de la experiencia. El debilitamiento del músculo recto lateral del ojo izquierdo hace que éste caiga antes de la estructura diana (1). Cuando el sujeto experimental (en ese caso un mono) es forzado a utilizar este ojo mediante la oclusión del ojo derecho, deben generarse numerosos sacádicos para llegar a la estructura diana. (2). Después de 5 días de experiencia con el ojo débil, la ganancia del sistema sacádico aumentó y se utiliza un movimiento sacádico único para fijar la estructura diana (3). Este ajuste de la ganancia del sistema de movimientos oculares sacádicos depende de un cerebelo intacto. (Tomado de Optican y Robinson, 1980.)



Cabeza y ojos se mueven en forma coordinada para mantener la imagen sobre la retina

Los ojos se mueven muy lejos en relación con el movimiento de la imagen sobre la retina cuando la cabeza se mueve

Los ojos se mueven a distancias menores en relación con el movimiento cefálico para compensar

Fig. 18-12. Cambios aprendidos en el reflejo oculovestibular en los monos. Normalmente, el reflejo hace mover los ojos a medida que se moviliza la cabeza, de modo que la imagen retiniana se mantenga estable. Cuando el animal mira a través de anteojos minimizadores, al principio los ojos se mueven muy lejos con respecto al "deslizamiento" de la imagen visual sobre la retina. Sin embargo, después de cierta práctica, el ROV se restablece y los ojos se mueven una distancia apropiada en relación con el movimiento cefálico, para compensar así el tamaño alterado de la imagen visual.

pensatorios, que normalmente hubieran mantenido una imagen estable de un objeto sobre la retina, son demasiado grandes o pequeños. Con el tiempo, los sujetos (sean monos o seres humanos) aprenden a ajustar la distancia a la que se deben mover los ojos en respuesta a los movimientos cefálicos para que concuerde con el tamaño alterado artificialmente del campo visual. Además, este cambio se mantiene durante períodos importantes una vez retirados los anteojos y se puede detectar con estudios electrofisiológicos en los registros de las células de Purkinje y las neuronas del cerebelo en los núcleos cerebelosos profundos. Por lo tanto, la información que refleja este cambio en el contexto sensitivo del ROV se debe aprender y recordar para eliminar el error introducido en forma artificial. Otra vez, si el cerebelo se daña o se extirpa, se pierde la capacidad del ROV para adaptarse a las nuevas condiciones. Estas observaciones apoyan la conclusión de que el cerebelo tiene importancia crítica para reducir los errores durante el aprendizaje motor.

Los circuitos cerebelosos también corrigen los errores en tiempo real durante los movimientos en curso. Esta función se logra mediante cambios en la actividad tónicamente inhibidora de las células de Purkinje que por su parte influyen en las células de los núcleos cerebelosos profundos tónicamente excitadoras. Los efectos resultantes de la actividad continua de las células de los núcleos cerebelosos profundos ajustan las señales eferentes cerebelosas a las neuronas motoras superiores en la corteza y el tronco del encéfalo.

Otras consecuencias de las lesiones cerebelosas

Como se mencionó en la explicación anterior, los pacientes con daño del cerebelo, cualquiera sea la causa o la localización, muestran errores persis-

Recuadro B

Análisis genético de la función cerebelosa

Desde comienzos de la década de 1950, los investigadores interesados en el comportamiento motor identificaron y estudiaron cepas de ratones mutantes en los que está afectado el movimiento. Es fácil descubrir estos ratones mutantes: luego de la mutagénesis inducida o espontánea, la "detección sistemática" implica sólo buscar animales que tengan dificultad para moverse.

El análisis genético sugirió que algunos de estos comportamientos anormales podrían explicarse por mutaciones autosómicas recesivas o semidominantes, en las que los homocigotas están más gravemente afectados. Las cepas recibieron nombres como *reeler (rl)* (desequilibrante), *weaver* (tejedor), *lurcher* (sacudidor), *staggerer* (tambaleante) y *leaner* (inclinador) que reflejaban la naturaleza de la disfunción motora que mostraban (véase cuadro). La cantidad relativamente grande de mutaciones que afectan el movimiento sugirió que podría ser posible conocer algunos aspectos de los circuitos y la función motora a nivel genético.

Una característica frecuente de los mutantes es la ataxia que se asemeja a la asociada con la disfunción cerebelosa en los seres humanos. En efecto, todas las mutaciones se asocian con alguna forma de patología cerebelosa. Las patologías asociadas con las mutaciones *reeler* y *weaver* son en particular notables. En el cerebelo de la mutación reeler, las células de Purkinje, las células granulares y las interneuronas están desplazadas de sus posiciones laminares y hay menos células granulares de lo normal. En *weaver*, la mayoría de las células granulares se pierde antes de su migración desde la capa granular externa (región proliferativa donde se generan los gránulos cerebelosos durante el desarrollo), para dejar sólo las células de Purkinje y las interneuronas para que lleven a cabo el trabajo del cerebelo. Por lo tanto, estas mutaciones que producen déficit en el comportamiento motor deterioran el desarrollo y la disposición final de las neuronas que forman los circuitos principales de procesamiento del cerebelo (véase fig. 18-8).

Los esfuerzos por caracterizar los mecanismos celulares que subyacen a estos déficit motores fueron infructuosos, y la identidad molecular de los genes afectados siguió oscura hasta hace poco. Sin embargo, en los últimos años se identificaron y clonaron los genes *reeler* y *weaver*.

El primero se clonó mediante una combinación de buena suerte y obser-

Mutaciones motoras en los ratones

Mutación	*Herencia*	*Cromosoma afectado*	*Características conductuales y morfológicas*
reeler (rl)	*Autosómica recesiva*	*5*	Ataxia tambaleante de la marcha, posturas distónicas y temblores. Ubicación errónea sistemática de algunas clases de neuronas en el encéfalo anterior y el cerebelo. Cerebelo pequeño, cantidad reducida de células granulares.
weaver (wv)	*Autosómica recesiva*	*¿?*	Ataxia, hipotonía y temblor. Volumen reducido de la corteza cerebelosa. La mayoría de las células de la capa granular externa se degenera antes de la migración.
leaner (tg^{la})	*Autosómica recesiva*	*8*	Ataxia e hipotonía. Degeneración de las células granulares, sobre todo en los lóbulos anterior y nodular del cerebelo. Degeneración de algunas células de Purkinje.
lurcher (lr)	*Autosómica semidominante*	*6*	El homocigoto muere. El heterocigoto es atáxico con marcha vacilante y en sacudidas, y presenta convulsiones. El cerebelo tiene un tamaño normal; las células de Purkinje se degeneran; hay menor cantidad de células granulares.
nervous (nr)	*Autosómica recesiva*	*8*	Hiperactividad y ataxia. El 90% de las células de Purkinje muere entre la 3 y las 6 semanas de vida.
Purkinje cell degeneration (pcd)	*Autosómica recesiva*	*13*	Ataxia moderada. Todas las células de Purkinje se degeneran entre el día embrionario 15 y el tercer mes de vida.
staggerer (sg)	*Autosómica recesiva*	*9*	Ataxia con temblores. Las arborizaciones dendríticas de las células de Purkinje son simples (pocas espinas). No hay sinapsis entre las células de Purkinje y las fibras paralelas. Las células granulares finalmente se degeneran.

(Adaptado de Caviness y Rakic, 1978.)

vación cuidadosa. En el curso de la creación de ratones transgénicos mediante la inserción de fragmentos de DNA en el genoma del ratón, algunos investigadores del laboratorio de Tom Curran crearon una cepa nueva de ratones que se comportaba de forma muy similar a los ratones *reeler* y que presentaba una patología cerebelosa similar. Esta mutación *reeler* "sintética" se identificó al hallar la posición del nuevo fragmento de DNA, que resultó ser el mismo cromosoma que la mutación *reeler* original. Otro análisis mostró que en realidad se había mutado el mismo gen y con ulterioridad se identificó el gen *reeler*. Notablemente, la proteína que codifica este gen es homóloga a proteínas conocidas de la matriz extracelular, como tenascina, laminina y fibronectina (véase cap. 21). Este hallazgo tiene sentido, dado que la fisiopatología de la mutación *reeler* implica una migración celular alterada que conduce a neuronas mal ubicadas en la corteza cerebelosa, y en la corteza cerebral y el hipocampo.

Las técnicas de genética molecular también condujeron a la clonación del gen *weaver*. Utilizando análisis de ligamiento y la capacidad para clonar y secuenciar pedazos grandes de cromosomas de mamíferos, Andy Peterson y col. "caminaron" (esto es, clonaron de forma secuencial) varias kilobases de DNA en la región cromosómica para encontrar dónde se mapeaba el gen *weaver*. Al comparar las secuencias normal y mutante en el interior de esta región, estos autores determinaron que era una mutación en un canal del K^+ que se asemeja a los canales del K^+ activados por Ca^{2+} que se encuentran en el músculo cardíaco. Todavía no está claro de qué modo esta molécula particular influye en el desarrollo de las células granulares o produce su muerte en los mutantes.

La historia de las proteínas codificadas por los genes *reeler* y *weaver* indica tanto la promesa como el desafío de un enfoque genético para conocer la función cerebelosa. La identificación de los mutantes motores y su patología es razonablemente sencilla, pero el conocimiento de su base genética molecular depende de un trabajo duro y de buena suerte.

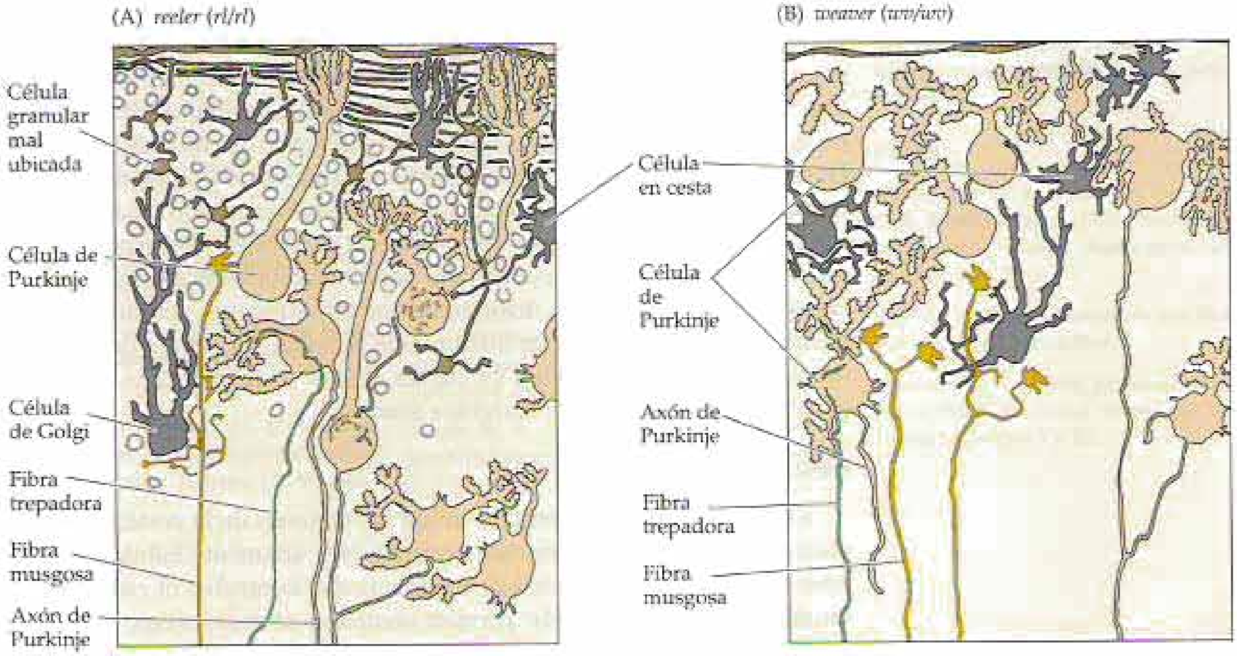
Bibliografía

CAVINESS, V. S. (H.) Y P. RAKIC (1978) Mechanisms of cortical development: A view from mutations in mice. Annu. Rev. Neurosci. 1: 297-326.

D'ARCANGELO, G., G. G. MIAO, S. C. CHEN, H. D. SOARES, J. I. MORGAN Y T. CURRAN (1995) A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutation reeler. Nature 374: 719-723.

PATIL, N., D. R. COX, D. BHAT, M. FAHAM, R. M. MEYERS Y A. PETERSON (1995) A potassium channel mutation in *weaver* mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. Nature Genetics 11: 126-129.

RAKIC, P. Y V. S. CAVINESS (H.) (1995) Cortical development: A view from neurological mutants two decades later. Neuron 14: 1101-1104.



La corteza cerebelosa está interrumpida en las mutaciones *reeler* y *weaver*. **A.** Corteza cerebelosa en ratones *reeler* homocigotos. La mutación *reeler* hace que los tipos celulares principales de la corteza cerebelosa se desplacen de sus posiciones laminares normales. A pesar de la desorganización de la corteza cerebelosa en los mutantes *reeler*, las aferencias principales –fibras musgosas y trepadoras– encuentran estructuras diana apropiadas. **B.** Corteza cerebelosa en ratones *weaver* homocigotos. Faltan las células granulares y las aferencias cerebelosas principales hacen sinapsis inapropiadamente sobre las neuronas restantes. (Tomado de Rakic, 1977.)

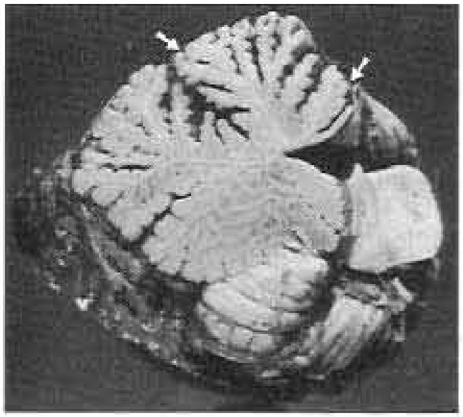


Fig. 18-13. Los cambios anatomopatológicos en distintas enfermedades neurológicas proporcionan información acerca de la función del cerebelo. En este ejemplo el alcoholismo crónico causó la degeneración del cerebelo anterior (flechas), mientras dejaba intactas otras regiones cerebelosas. El paciente tenía dificultad para deambular pero poco deterioro de los movimientos de los brazos o del habla. La orientación de este corte sagital paramediano es la misma que la de la figura 18-1C. (Tomado de Victor y col., 1959.)

tentes en el movimiento. Éstos siempre están del mismo lado del cuerpo que el daño del cerebelo, lo que refleja la situación excepcional del cerebelo como estructura encefálica en la que está representada la información sensitivomotora en forma homolateral más que contralateral. Además, las aferencias somáticas, visuales y de otro tipo están representadas topográficamente en el interior del cerebelo; en consecuencia, los déficit del movimiento pueden ser muy específicos. Por ejemplo, uno de los síndromes cerebelosos más frecuentes es causado por la degeneración de la porción anterior de la corteza cerebelosa en pacientes con una historia prolongada de alcoholismo (fig. 18-13). Este daño afecta de manera específica el movimiento de las extremidades inferiores, que están representadas en el espinocerebelo anterior (véase fig. 18-5). Entre las consecuencias se incluye una marcha tambaleante de base ancha, con poca afectación de los movimientos de brazos o manos. Por lo tanto, la organización topográfica del cerebelo permite que el daño cerebeloso interrumpa la coordinación de los movimientos realizados por algunos grupos musculares, pero no por otros.

La implicación de estas patologías es que el cerebelo normalmente es capaz de integrar las acciones de los músculos y las articulaciones de todo el cuerpo momento a momento para asegurar la ejecución suave de una gama completa de comportamientos motores. Por lo tanto, las lesiones cerebelosas conducen primero y principal a una falta de coordinación de los movimientos en curso (recuadro B). Por ejemplo, el daño del vestibulocerebelo deteriora la capacidad para permanecer erecto y mantener la dirección de la mirada. Los ojos tienen dificultad para mantener la fijación; se desvían de la estructura diana y luego saltan nuevamente hacia ella con un sacádico correctivo, fenómeno denominado **nistagmo**. La interrupción de las vías hasta los núcleos vestibulares también puede conducir a una pérdida del tono muscular. Por el contrario, los pacientes con daño del espinocerebelo tienen dificultad para controlar los movimientos de la marcha; ellos presentan una marcha con base ancha y pequeños movimientos de arrastre de los pies, lo que implica la operación inapropiada de los grupos de músculos que normalmente se basan en la retroalimentación sensitiva para producir acciones suaves y coordinadas. Los pacientes también tienen dificultad para realizar movimientos alternantes rápidos como las pruebas talón-rodilla e índice-nariz, signo denominados **disdiadococinesia**. También se puede desarrollar un movimiento que excede la estructura diana o que se detiene antes (denominado **dismetría**). Durante el movimiento, los temblores (denominados **temblor de acción** o **temblor intencional**) acompañan al movimiento excesivo o corto debido a la interrupción del mecanismo para detectar y corregir los errores del movimiento. Por último, las lesiones del cerebrocerebelo producen deterioros en las secuencias sumanente hábiles de los movimientos aprendidos, como la palabra o la ejecución de un instrumento musical. El común denominador de todos estos signos, sin tomar en cuenta el sitio de la lesión, es la incapacidad para realizar movimientos dirigidos suaves.

Resumen

El cerebelo recibe aferencias desde las regiones de la corteza cerebral que planifican e inician movimientos complejos y altamente hábiles; también recibe inervación de los sistemas sensitivos que controlan el curso de los movimientos. Esta disposición permite comparar el movimiento que se intenta con el movimiento real y lograr una reducción en la diferencia o "error motor". Las correcciones del error motor que produce el cerebelo se desarrollan tanto en tiempo real como en períodos más prolongados, como el aprendizaje motor. Por ejemplo, el reflejo oculovestibular permite que un observador se fije sobre un objeto de interés mientras mueve la cabeza; sin embargo, los lentes que cambian el tamaño de la imagen producen un cambio prolongado en la ganancia de este reflejo que depende de un cerebelo intacto. El conocimiento del circuito cerebeloso sugiere que el aprendizaje motor está mediado por fibras trepadoras que ascienden desde la oliva inferior para hacer contacto con las dendritas de las células de Purkinje en la corteza cerebelosa. La información que proporcionan las fibras trepadoras modula la eficacia de la segunda aferencia mayor hacia las células de Purkinje, que llega a través de las fibras paralelas desde las células granulares. Estas últimas reciben información sobre el movimiento que se intenta de una gran cantidad de fibras musgosas que ingresan en el cerebro desde varias fuentes, incluida la vía corticopontocerebelosa. Como podría esperarse, las eferencias del cerebelo desde los núcleos cerebelosos profundos se proyectan hacia todos los orígenes principales de las neuronas motoras superiores descritos en el capítulo 16. Los efectos de la enfermedad cerebelosa brindan firme apoyo a la idea de que el cerebelo regula la ejecución de los movimientos. Así, los pacientes con trastornos cerebelosos muestran ataxias graves en las que el sitio de la lesión determina los movimientos particulares afectados.

Lecturas adicionales

Revisiones

Allen, G. y N. Tsukahara (1974) Cerebrocerebellar communication systems. Physiol. Rev. 54: 957-1006.

Glickstein, M. y C. Yeo (1990) The cerebellum and motor learning. J. Cog. Neurosci. 2: 69-80.

Lisberger, S. G. (1988) The neural basis for learning of simple motor skills. Science 242: 728-735.

Ohyama, T., W. L. Nores, M. Murphy y M. D. Mauk (2003) What the cerebellum computes. Trends Neurosci. 26: 222-227.

Robinson, F. R. y A. F. Fuchs (2001) The role of the cerebellum in voluntary eye movements. Annu. Rev. Neurosci. 24: 981-1004.

Stein, J. F. (1986) Role of the cerebellum in the visual guidance of movement. Nature 323: 217-221.

Thach, W. T., H. P. Goodkin y J. G. Keating (1992) The cerebellum and adaptive coordination of movement. Annu. Rev. Neurosci. 15: 403-442.

Artículos originales importantes

Asanuma, C., W. T. Thach y E. G. Jones (1983) Distribution of cerebellar terminals and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. Brain Res. Rev. 5: 237-265.

Brodal, P. (1978) The corticopontine projection in the rhesus monkey: Origin and principles of organization. Brain 101: 251-283.

DeLong, M. R. y P. L. Strick (1974) Relation of basal ganglia, cerebellum, and motor cortex units to ramp and ballistic movements. Brain Res. 71: 327-335.

Eccles, J. C. (1967) Circuits in the cerebellar control of movement. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 58: 336-343.

Mccormick, D. A., G. A. Clark, D. G. Lavond y R. F. Thompson (1982) Initial localization of the memory trace for a basic form of learning. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 2731-2735.

Thach, W. T. (1968) Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. J. Neurophysiol. 31: 785-797.

Thach, W. T. (1978) Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. J. Neurophysiol. 41: 654-676.

Victor, M., R. D. Adams y E. L. Mancall (1959) A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. Arch. Neurol. 1: 579-688.

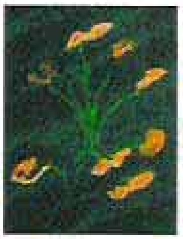
Libros

Bradley, W. G., R. B. Daroff, G. M. Fenichel y C. D. Marsden (eds.) (1991) *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, capítulos 29 y 77.

Ito, M. (1984) *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press.

Klawans, H. L. (1989) *Toscanini's Fumble and Other Tales of Clinical Neurology*. New York: Bantam, capítulos 7 y 10.

Capítulo 19



Movimientos oculares e integración sensitivomotora

tos generales

movimientos oculares son, en muchos aspectos, más fáciles de estu-
e los movimientos de otras partes del cuerpo. Esto surge de la senci-
ativa de las acciones de los músculos sobre el globo ocular. Sólo hay
isculos extraoculares, y cada uno de ellos ejerce un papel específico en
e de la posición ocular. Más aún, sólo hay cuatro tipos estereotipados
vimientos oculares, cada uno con su propio circuito de control. Por lo
han llegado a ser un modelo útil para el conocimiento de los mecanis-
l control motor. En verdad, gran parte de lo que se sabe acerca de la
ción de los movimientos por el cerebelo, los ganglios basales y el sis-
estibular proviene del estudio de los movimientos oculares (véanse
3, 17 y 18). En este capítulo se utilizan las características principales
trol de estos movimientos para ilustrar los principios de la integración
vomotora que también se aplican a conductas motoras más complejas.

tancia de los movimientos oculares

os seres humanos, los movimientos oculares son importantes porque la
a visual elevada está limitada a la fóvea, la pequeña región circular (de
or de 1,5 mm de diámetro) en el centro de la retina que está densamen-
aquetada con los fotorreceptores conos (véase cap. 10). Los movimien-
lares pueden dirigir la fóvea hacia objetos de interés nuevos (proceso
inado "foveación") o compensar los trastornos que hacen que la fóvea
lace desde un blanco o un objetivo al que ya se prestó atención.

no lo demostró hace varias décadas el fisiólogo ruso Alfred Yarbus, los
ientos oculares ponen en evidencia mucho acerca de las estrategias
das para inspeccionar una escena. Yarbus utilizó lentes de contacto con
pequeños sobre ellas (véase recuadro A) para registrar (mediante la
n del haz reflejado) el patrón de movimientos oculares que se realiza-
ntras los individuos examinaban distintos objetos y escenas. En la fi-
-1 se muestra la dirección de la mirada del individuo mientras obser-
uadro de la reina Nefertiti. Las líneas rectas delgadas representan los
ientos oculares balísticos rápidos (sacádicos) que se utilizan para ali-
s fóveas con partes particulares de la escena; los puntos más densos a
de estas líneas representan puntos de fijación donde el observador hi-
pausa variable para adquirir la información visual (durante un movi-
sacádico, que ocupa solo algunas décimas de milisegundo, se desarro-
a percepción visual o ninguna). En los resultados obtenidos por Yarbus
ormente por muchos otros, se observó que la visión es un proceso ac-
el que los movimientos oculares en los casos típicos desplazan la vis-
s veces cada segundo hacia partes seleccionadas de la escena para exa-

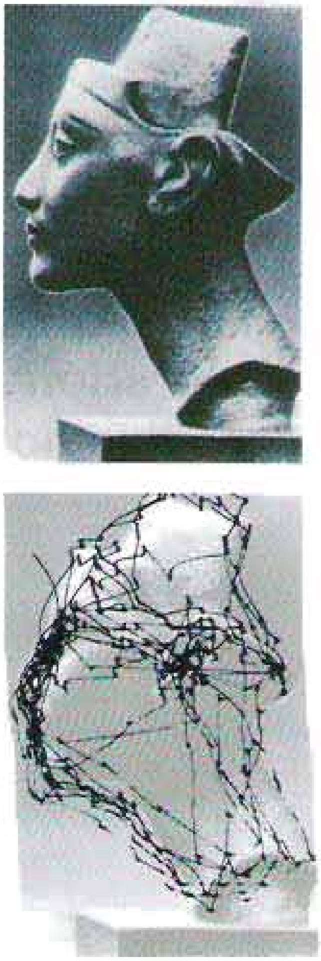


Fig. 19-1. Movimientos oculares de un individuo que mira un cuadro de la reina Nefertiti. El busto de arriba es lo que el individuo ve; el diagrama de abajo muestra sus movimientos oculares en un período de visualización de 2 minutos. (Tomado de Yarbus, 1967.)

minar características en especial interesantes. La distribución particular de los puntos de fijación indica que se escrutan durante mucho más tiempo el ojo, la nariz, la boca y la oreja de Nefertiti que el centro de su mejilla o su cuello. Por lo tanto, los movimientos oculares nos permiten rastrear el campo visual y enfocar la atención sobre las porciones de escena que transmiten la información más importante. Como se aprecia en la figura 19-1, los movimientos oculares de rastreo se pueden utilizar para determinar qué aspectos de una escena son particularmente llamativos. En la actualidad, los publicistas utilizan versiones modernas de este método para determinar qué cuadros y disposiciones de la escena venderán mejor su producto.

La importancia de los movimientos oculares para la percepción visual también se demostró mediante experimentos en los que se estabiliza una imagen visual sobre la retina mediante la parálisis de los músculos extraoculares o el movimiento de una escena en registro exacto con los movimientos oculares, de modo que las diferentes características de la imagen caigan siempre exactamente sobre las mismas partes de la retina (recuadro A). Estas imágenes visuales estabilizadas desaparecen con rapidez, por razones que todavía se conocen poco. No obstante, estas observaciones sobre imágenes estabilizadas ponen de manifiesto que los movimientos oculares también son esenciales para la percepción visual normal.

Acciones e inervación de los músculos extraoculares

Los movimientos oculares están controlados por tres pares antagónicos de músculos: **recto lateral** y **recto medial**, **recto superior** y **recto inferior**, y **oblicuo superior** y **oblicuo inferior**. Éstos son responsables de los movimientos del ojo a lo largo de tres ejes diferentes: *horizontal*, o sea hacia la nariz (aducción) o alejándose de ella (abducción); *vertical*, o sea elevación o depresión; y *torsional*, con movimientos que llevan la parte superior del ojo hacia la nariz (intorsión) o lejos de ella (extorsión). Los movimientos horizontales están totalmente controlados por los músculos rectos medial y lateral. El primero es responsable de la aducción; el segundo, de la abducción. Los movimientos verticales requieren la acción coordinada de los músculos rectos superior e inferior, así como de los oblicuos. La contribución relativa de los músculos rectos y oblicuos depende de la posición horizontal del ojo (fig. 19-2). En la posición primaria (ojos en línea recta hacia adelante), ambos grupos contribuyen a los movimientos verticales. La elevación se produce por la acción de los músculos recto superior y oblicuo inferior, y la depresión, por la acción de los músculos recto inferior y oblicuo superior. Cuando el ojo está abducido, los músculos rectos son los movilizadores verticales principales. La elevación se debe a la acción del recto superior y la depresión, a la acción del recto inferior. Cuando el ojo está aducido, los músculos oblicuos son los movilizadores verticales principales. La elevación se debe a la acción del músculo oblicuo inferior, mientras que la depresión está causada por la acción del músculo oblicuo superior. Los músculos oblicuos también son fundamentalmente responsables de los movimientos torsionales.

Los músculos extraoculares están inervados por las neuronas motoras inferiores que forman tres nervios craneales: el abducens, el troclear y el oculomotor (fig. 19-3). El **nervio abducens** (nervio craneal VI) sale del tronco del encéfalo desde la unión bulboprotuberancial e inerva el músculo recto lateral. El **nervio troclear** (nervio craneal IV) sale del tronco del encéfalo desde la porción caudal del mesencéfalo e inerva el músculo oblicuo superior. Al

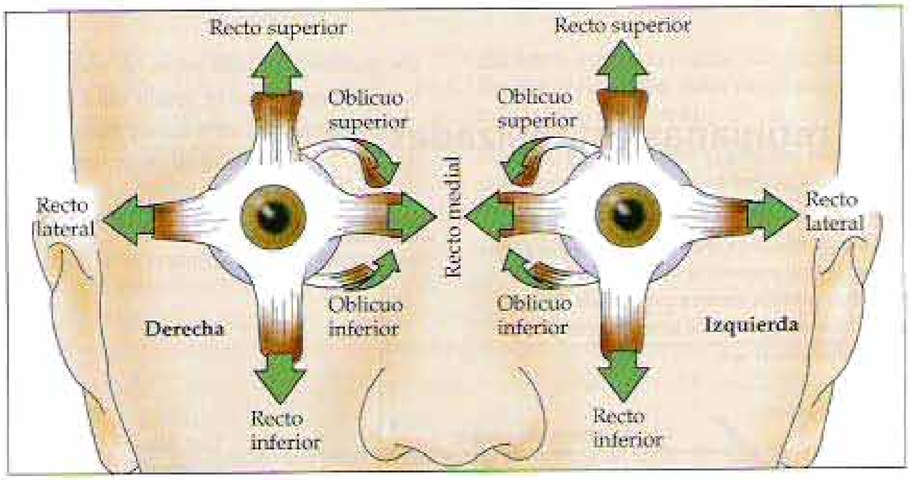

Recto superior
Recto superior
Oblicuo superior
Oblicuo superior
Recto lateral
Recto medial
Recto lateral
Oblicuo inferior
Oblicuo inferior
Derecha
Izquierda
Recto inferior
Recto inferior

Fig. 19-2. Contribuciones de los seis músculos extraoculares a los movimientos oculares verticales y horizontales. Los últimos están mediados por los músculos rectos medial y lateral, mientras que los primeros están mediados por los grupos musculares rectos superior e inferior, y los oblicuos superior e inferior.

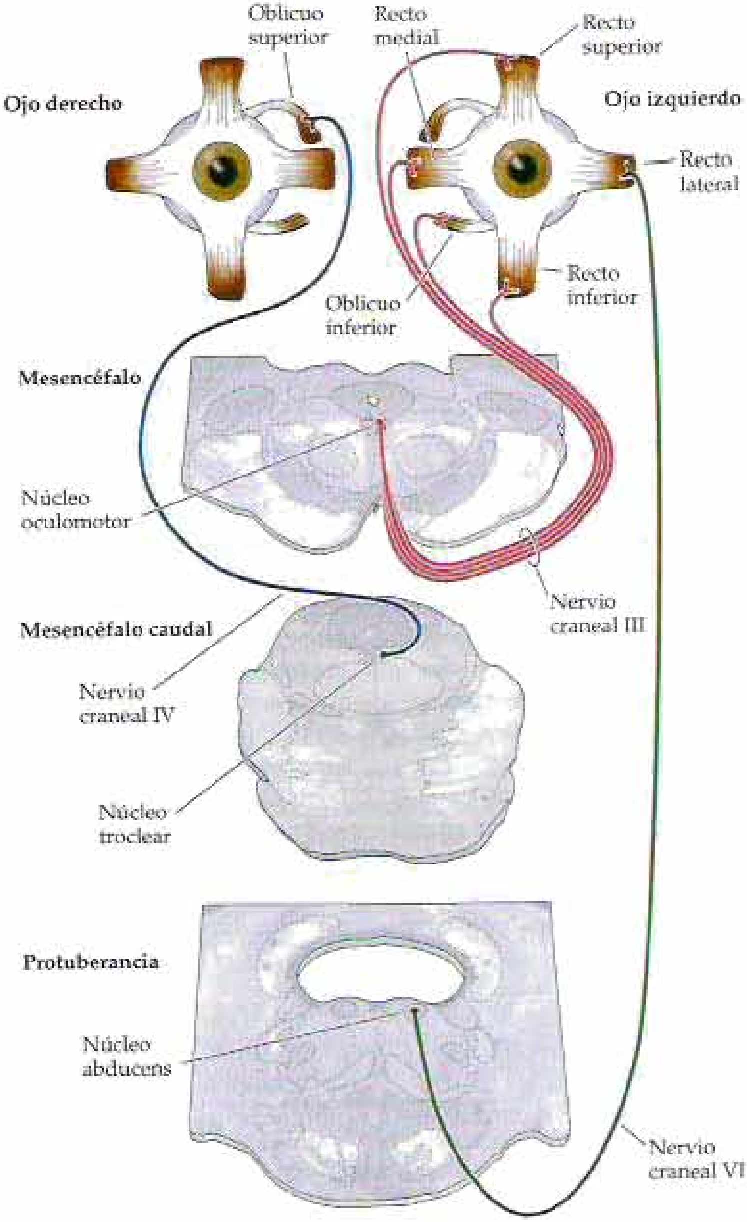
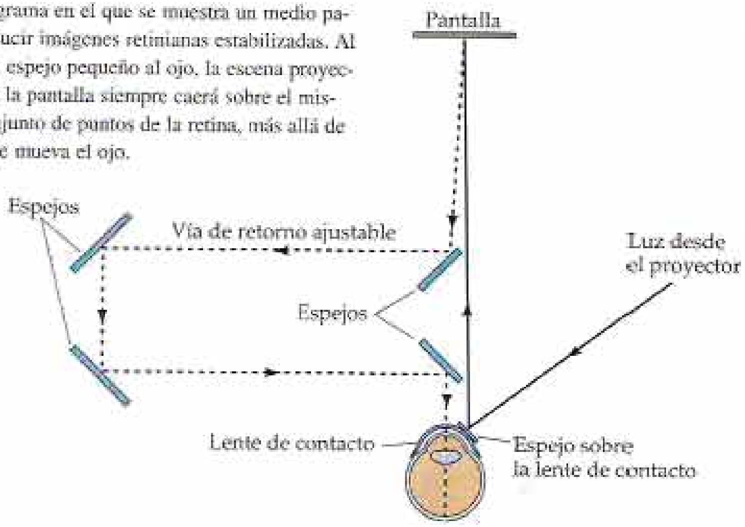

Oblicuo superior
Recto medial
Recto superior
Ojo derecho
Ojo izquierdo
Recto lateral
Recto inferior
Oblicuo inferior
Mesencéfalo
Núcleo oculomotor
Nervio craneal III
Mesencéfalo caudal
Nervio craneal IV
Núcleo troclear
Protuberancia
Núcleo abducens
Nervio craneal VI

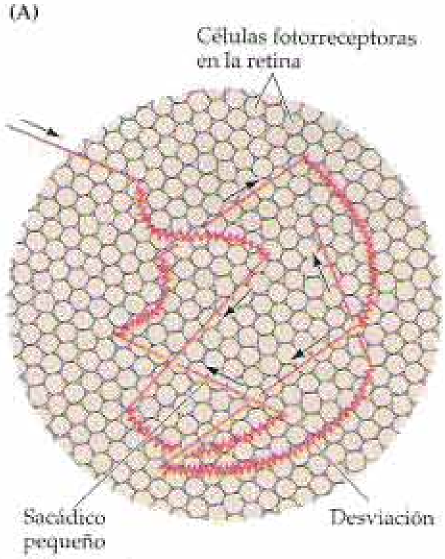
Fig. 19-3. Organización de los núcleos de varios nervios craneales que gobiernan los movimientos oculares en la que se muestra su inervación de los músculos extraoculares. El núcleo abducens inerva el músculo recto lateral; el troclear inerva el músculo oblicuo superior; y el oculomotor inerva todo el resto de los músculos extraoculares (recto medial, recto inferior, recto superior y oblicuo inferior).

Recuadro A

Percepción de las imágenes retinianas estabilizadas



B. Diagrama en el que se muestra un medio para producir imágenes retinianas estabilizadas. Al fijar un espejo pequeño al ojo, la escena proyectada en la pantalla siempre caerá sobre el mismo conjunto de puntos de la retina, más allá de cómo se mueva el ojo.



A. Diagrama de los tipos de movimientos oculares que cambian continuamente el estímulo retiniano durante la fijación. Las líneas rectas indican microsacádicos y las curvas, desviaciones; las estructuras del fondo son fotorreceptores dibujados aproximadamente en escala. Los movimientos de barrido normales de los ojos (sacádicos) son mucho más grandes que lo que se muestran aquí, pero obviamente contribuyen a los cambios en la visión que experimentamos continuamente, al igual que los movimientos oculares de rastreo lento (aunque la fóvea rastrea un movimiento particular, la escena cambia). (Tomado de Pritchard, 1961.)

La percepción visual depende fundamentalmente de los cambios frecuentes de escena. Nuestra visión del mundo suele modificarse por los movimientos sacádicos, y los sacádicos pequeños, que continúan el movimiento de los ojos en forma brusca sobre una fracción de un grado del arco, se desarrollan aun cuando miramos intencionalmente un objeto de interés. Más aún, la desviación continua de los ojos durante la fijación desplaza de manera progresiva la imagen sobre un conjunto cercano pero diferente de fotorreceptores. Como consecuencia de estos distintos tipos de movimientos oculares (fig. A), nuestro punto de visión cambia de forma más o menos continua.

Para la visión normal, la importancia de una escena que cambia todo el tiempo se hace muy evidente cuando se estabiliza la imagen retiniana. Si se fija al ojo un espejo pequeño por medio de una lente de contacto y se refleja una imagen del espejo sobre la pantalla, el individuo necesariamente observa la misma cosa, cualquiera sea la posición del ojo: toda vez que el ojo se mueve, la imagen proyectada se mueve exactamente igual (fig. B). En estas circunstancias la imagen estabilizada desaparece realmente de la percepción en algunos segundos.

Una forma simple de demostrar la desaparición rápida de una imagen retiniana estabilizada es la visualización de los propios vasos sanguíneos retinianos. Éstos, que se localizan por delante de la capa de fotorreceptores, arrojan una sombra sobre los receptores subyacentes. Si bien normalmente son invisibles, las sombras vasculares se pueden ver si se mueve la fuente de luz a través del ojo, fenómeno observado por primera vez por J. E. Purkinje hace más de 150 años. Esta percepción se puede obtener con una luz de una linterna común presionada suavemente contra el lado lateral del párpado cerrado. Cuando se menea enérgicamente la luz, aparece una red rica de sombras negras de vasos sanguíneos contra un fondo anaranjado. (Los vasos parecen negros porque son sombras.) Al iniciar y detener el movimiento, es muy evidente que la imagen de las sombras de los vasos sanguíneos desaparece al cabo de algunos segundos después de que se detuvo la fuente de luz.

La interpretación convencional de la desaparición rápida de las imágenes estabilizadas es la adaptación retiniana. De hecho, el fenómeno es, al menos parcialmente, de origen central. Así, la estabilización de la imagen retiniana en un ojo disminuye la percepción a través del otro ojo, efecto conocido como transferencia interocular. Si bien la explicación de estos efectos notables no es del todo clara, lo importante es que el sistema visual está preparado para enfrentar todo lo nuevo.

Bibliografía

Barlow, H. B. (1963) Slippage of contact lenses and others artifacts in relation to fading and regeneration of supposedly stable retinal images. Q. J. Exp. Physiol. 15: 36-51.

Coppola, D. y D. Purves (1996) The extraordinarily rapid dissapearance of entopic images. Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 8001-8003.

Heckenmueller, E. G. (1965) Stabilization of the retinal image: a review of method, effects and theory. Psicol. Bull. 63: 157-169.

Krauskopf, J. y L. A. Riggs (1959) Interocular transfer in the disappearance of stabilized images. Amer. J. Psicol. 72: 248-252.

contrario de los otros nervios craneales, el troclear sale desde la superficie dorsal del tronco encefálico y atraviesa la línea media para inervar el músculo oblicuo superior contralateral. El **nervio oculomotor** (nervio craneal III), que sale desde el mesencéfalo rostral cerca del pedúnculo cerebral, inerva todo el resto de los músculos extraoculares. Si bien el nervio oculomotor gobierna varios músculos diferentes, cada uno recibe su inervación de un grupo separado de neuronas en el interior del núcleo del tercer par.

Además de inervar los músculos extraoculares, un grupo celular distinto en el interior del núcleo oculomotor inerva los músculos elevadores del párpado superior; los axones de estas neuronas también se encuentran en el tercer nervio. Por último, el tercer nervio transporta axones desde el núcleo cercano de Edinger-Westphal, que son responsables de la constricción pupilar (véase cap. 11). Por lo tanto, el daño del tercer nervio produce tres defectos característicos: deterioro de los movimientos oculares, caída del párpado (ptosis) y dilatación de la pupila.

Tipos de movimientos oculares y sus funciones

Hay cuatro clases básicas de movimientos oculares: sacádicos, de seguimiento lento, de vergencia y oculovestibulares. Aquí presentamos las funciones de cada tipo de movimiento ocular; en las secciones ulteriores se verá con mayor detalle el circuito neural responsable de tres de estos tipos (para una explicación más amplia del circuito neural que subyace a los movimientos oculovestibulares véanse caps. 13 y 18).

Los **sacádicos** son movimientos balísticos rápidos de los ojos que cambian bruscamente el punto de fijación. Varían en amplitud desde pequeños movimientos que se hacen mientras se lee, por ejemplo, hasta los movimientos mucho más grandes que se efectúan mientras se observa toda una habitación. Pueden producirse voluntariamente, pero se desarrollan en forma refleja siempre que se abren los ojos, aun cuando estén fijados sobre un blanco (véase recuadro A). Los movimientos oculares rápidos que se desarrollan durante una fase particular del sueño (véase cap. 27) también son sacádicos. En la figura 19-4 se muestra el curso temporal de un movimiento ocular sacádico. Después del inicio de un blanco para un sacádico (en este ejemplo el estímulo fue el movimiento de un blanco ya fijado), lleva alrededor de 200 ms para que comience el movimiento ocular. Durante esta demora se computa la posición del blanco con respecto a la fóvea (o sea, a qué distancia se debe mover el ojo), y la diferencia entre la posición inicial y la intentada, o "error motor" (véase cap. 18), se convierte en un comando motor que estimula los movimientos extrao-

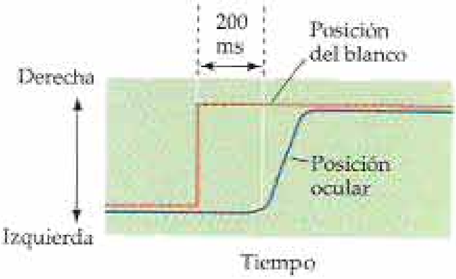


Fig. 19-4. Métrica de un movimiento ocular sacádico. La línea roja indica la posición de un blanco de fijación y la azul la posición de la fóvea. Cuando el blanco se mueve bruscamente hacia la derecha, hay un retardo de unos 200 ms antes de que el ojo comience a moverse hacia la nueva posición del blanco. (Tomado de Fuchs, 1967.)

culares y mueve los ojos la distancia correcta en la dirección apropiada. Se afirma que los movimientos oculares sacádicos son balísticos porque el sistema que los genera no puede responder a los cambios ulteriores en la posición del blanco durante el curso del movimiento ocular. Si el blanco se mueve nuevamente durante este período (que es del orden de 10-15 ms), el sacádico lo perderá y se debe realizar un segundo sacádico para corregir el error.

Los **movimientos de seguimiento suave** son movimientos de rastreo mucho más lentos y sirven para mantener un estímulo móvil sobre la fóvea. Éstos están bajo control voluntario, ya que el observador decide si rastrea un estímulo móvil o no (fig. 19-5). (Los sacádicos también pueden ser voluntarios, pero se realizan en forma inconsciente). Sin embargo, lo sorprendente es que sólo los observadores muy entrenados pueden hacer un movimiento de seguimiento suave en *ausencia* de un blanco móvil. La mayoría de las personas que intentan mover sus ojos en forma suave sin un blanco móvil realiza simplemente un movimiento sacádico.

El sistema de seguimiento lento se puede evaluar si se coloca a un individuo dentro de un cilindro rotatorio con bandas verticales. (En la práctica, esto se realiza simplemente sentando al individuo delante de una pantalla sobre la que se presenta una serie de barras verticales que se mueven en forma horizontal para llevar a cabo la "prueba optocinética"). Automáticamente, los ojos rastrean las bandas hasta que alcanzan el final de su excursión. Luego se produce un movimiento sacádico rápido en la dirección opuesta al movimiento de rastreo, que se continúa otra vez por el seguimiento suave de las bandas. Este movimiento alternante, lento y rápido, de los ojos en respuesta a estos estímulos se denomina **nistagmo optocinético**. Es una respuesta refleja normal de los ojos a los movimientos a gran escala de la escena visual y no se lo debe confundir con el nistagmo patológico que puede resultar de ciertos tipos de lesión encefálica (p. ej., el daño del sistema vestibular o el cerebelo; véanse caps. 13 y 18).

Los **movimientos de vergencia** alinean la fóvea de cada ojo con blancos localizados a diferentes distancias del observador. Al contrario de otros tipos de movimientos oculares en los que los dos ojos se mueven en una misma dirección (**movimientos oculares conjugados**), los de vergencia son **descon-**

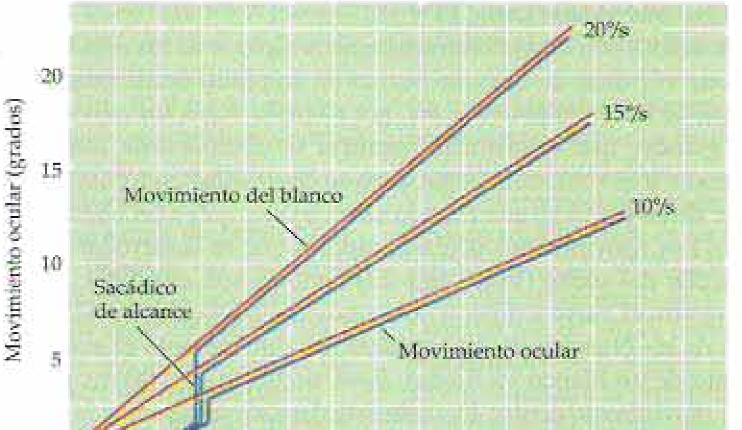


Fig. 19-5. Métrica de los movimientos oculares de seguimiento suave. Estos trazados muestran los movimientos oculares (líneas azules) que rastrean un estímulo que se mueve a tres velocidades diferentes (líneas rojas). Después de un sacádico rápido para capturar el blanco, el movimiento ocular alcanza una velocidad que se equipara a la velocidad del blanco. (Tomado de Fuchs, 1967.)

jugados (o **disyuntivos**); éstos comprenden una convergencia o una divergencia de las líneas de la mirada de cada ojo para ver un objeto que está más cerca o más lejos. La convergencia es una de las tres respuestas visuales reflejas producidas por el interés en un objeto cercano. Los otros componentes de la denominada **tríada del reflejo de acomodación** son la acomodación del cristalino, que lleva el objeto en foco, y la constricción pupilar, que aumenta la profundidad del campo y agudiza la imagen sobre la retina (véase cap. 10).

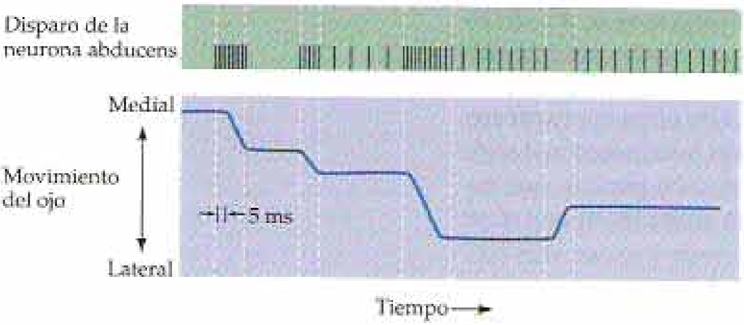
Los **movimientos oculovestibulares** estabilizan los ojos con respecto al mundo externo para compensar así los movimientos cefálicos. Estas respuestas reflejas impiden que las imágenes "se deslicen" sobre la superficie de la retina a medida que varía la posición cefálica. La acción de los movimientos oculovestibulares puede apreciarse si se fija un objeto y se mueve la cabeza de un lado al otro; automáticamente, los ojos compensan el movimiento cefálico y mantienen así la imagen del objeto más o menos en el mismo lugar sobre la retina. El sistema vestibular detecta los cambios transitorios breves en la posición cefálica y produce movimientos oculares correctivos rápidos (véase cap. 13). La información sensitiva desde los conductos semicirculares hace que los ojos se muevan en una dirección opuesta y la del movimiento cefálico.

Aunque el sistema vestibular opera de manera eficaz para contrarrestar los movimientos rápidos de la cabeza, es relativamente poco sensible a los movimientos lentos o a la rotación cefálica persistente. Por ejemplo, si se evalúa el reflejo oculovestibular con una rotación continua y sin indicios visuales acerca del movimiento de la imagen (o sea, con los ojos cerrados o en la oscuridad), los movimientos oculares compensatorios cesan sólo después de unos 30 segundos de rotación. Sin embargo, si la misma prueba se realiza con señales visuales, los movimientos oculares persisten. Los movimientos oculares compensatorios en este caso se deben a la activación del sistema de seguimiento lento, que no descansa sobre la información vestibular, sino sobre señales visuales que indican movimiento del campo visual.

Control neural de los movimientos oculares sacádicos

El problema de la movilización de los ojos para fijar un blanco nuevo en el espacio (o en realidad cualquier otro movimiento) implica dos problemas separados: el control de la *amplitud* del movimiento (a qué distancia) y el de la *dirección* del movimiento (en qué camino). La amplitud de un movimiento ocular sacádico es codificada por la duración de la actividad neuronal en las neuronas motoras inferiores de los núcleos oculomotores. Como se muestra en la figura 19-6, por ejemplo, las neuronas en el núcleo abducens disparan una descarga de potenciales de acción antes de abducir el ojo (al hacer que el músculo recto lateral se contraiga) y están silenciosas cuando el ojo está aducido. La amplitud del movimiento se correlaciona con la duración de la descarga de potenciales de acción en la neurona abducens. Con cada movimiento sacádico las neuronas abducens alcanzan un nivel basal nuevo de descarga que se correlaciona con la posición del ojo en la órbita. El nivel basal constante de disparos mantiene el ojo en su posición nueva.

La dirección del movimiento está determinada por los músculos oculares activados. Si bien en principio cualquier dirección dada de movimiento podría especificarse si se ajusta en forma independiente la actividad de los músculos oculares individuales, la complejidad de la tarea sería abrumadora. En



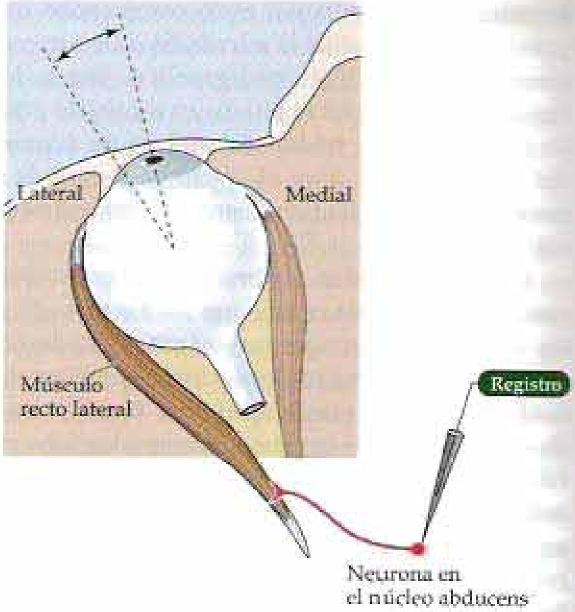


Fig. 19-6. Actividad de las neuronas motoras en relación con los movimientos oculares sacádicos. Se muestra la preparación experimental a la derecha. En este ejemplo, una neurona motora inferior del abducens dispara una descarga de actividad (trazado superior) que precede al movimiento y se extiende durante todo el movimiento (línea sólida). Un aumento en el nivel tónico del disparo se asocia con un desplazamiento más lateral del ojo. Obsérvese también la declinación en la frecuencia de disparo durante un sacádico en la dirección opuesta. (Tomado de Fuchs y Luschei, 1970.)

cambio, la dirección del movimiento ocular está controlada por las neuronas de circuito local de **dos centros de la mirada** en la formación reticular, cada uno de los cuales es responsable de generar movimientos a lo largo de un eje particular. La **formación reticular pontina paramediana** (FRPP) o **centro de la mirada horizontal** es un conjunto de neuronas del circuito local cerca de la línea media en la protuberancia responsable de generar movimientos oculares horizontales (fig. 19-7). El **núcleo intersticial rostral** o **centro de la mirada vertical** se localiza en la porción rostral de la formación reticular del mesencéfalo y es responsable de los movimientos verticales. La activación de cada centro de la mirada por separado produce movimientos de los ojos a lo largo de un eje único, sea horizontal o vertical. La activación de los centros de la mirada en conjunto produce movimientos oblicuos cuyas trayectorias son especificadas por la contribución relativa de cada centro.

En la figura 19-7 se muestra un ejemplo de cómo funciona la FRPP con los núcleos abducens y oculomotor para generar un sacádico horizontal hacia la derecha. Las neuronas de la FRPP inervan células en el núcleo abducens del mismo lado del encéfalo. Sin embargo, hay dos tipos de neuronas en el núcleo abductor. Una es una neurona motora inferior que inerva el músculo recto lateral homolateral. Las otras, denominadas neuronas internucleares, envían sus axones a través de la línea media y ascienden en un tracto de fibras denominado **fascículo longitudinal medial** (FLM), que termina en la porción del núcleo oculomotor que contiene las neuronas motoras inferiores que inervan el músculo recto medial. Como resultado de esta disposición, la activación de los núcleos de la FRPP del lado derecho del tronco encefálico genera movimientos horizontales de ambos ojos hacia la derecha; por supuesto, se produce lo inverso con las neuronas de la FRPP de la mitad izquierda del tronco del encéfalo.

Las neuronas de la FRPP también envían axones a la formación reticular bulbar, donde hacen contacto con neuronas de circuito local inhibidoras. Por su parte, estas últimas se proyectan hacia el núcleo abducens contralateral, donde terminan sobre neuronas motoras inferiores e internucleares. En con-

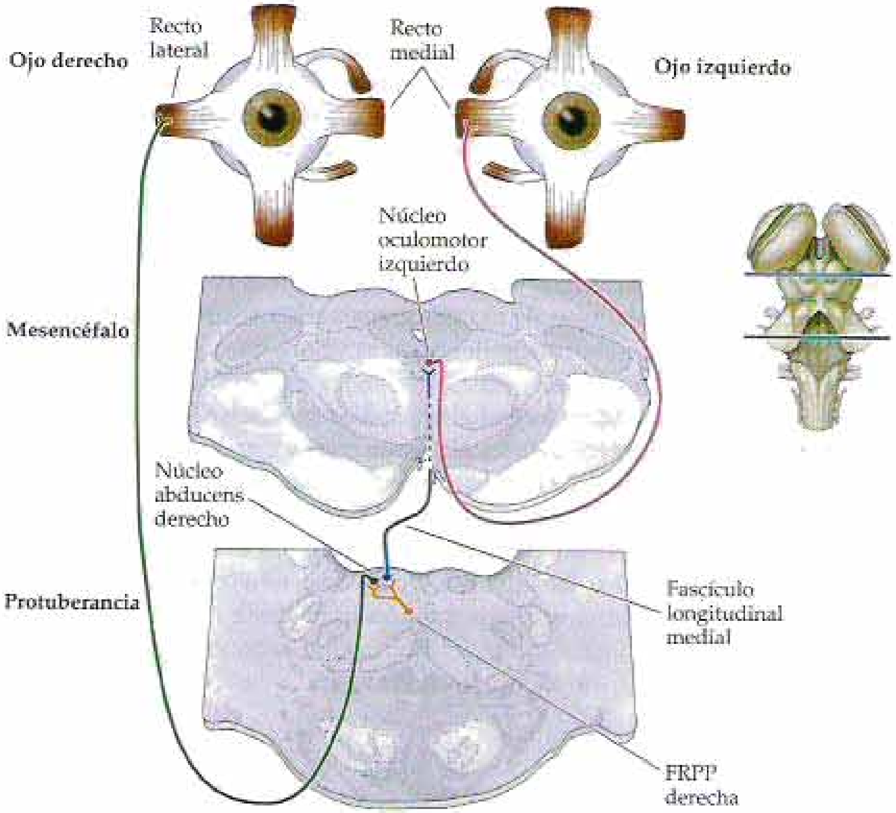


Fig. 19-7. Diagrama simplificado de los circuitos sinápticos responsables de los movimientos horizontales de los ojos hacia la derecha. La activación de neuronas de circuito local en el centro de la mirada horizontal derecho (la FRPP, naranja) conduce a un aumento de la actividad de las neuronas motoras inferiores (rojo y verde) y las internucleares (azul) en el núcleo abducens derecho. Las neuronas motoras inferiores inervan el músculo recto lateral del ojo derecho. Las internucleares inervan las neuronas motoras inferiores en el núcleo oculomotor contralateral, las que a su vez inervan el músculo recto medial del ojo izquierdo.

secuencia, la activación de neuronas en la FRPP derecha produce una reducción en la actividad de las neuronas motoras inferiores cuyos músculos se opondrían a los movimientos de los ojos hacia la derecha. Esta inhibición de los antagonistas se asemeja a la estrategia utilizada por las neuronas de circuito local en la médula espinal para controlar los antagonistas de los músculos de las extremidades (véase cap. 15).

Si bien los movimientos sacádicos siguen su desarrollo en la oscuridad completa, a menudo se producen cuando algo atrae nuestra atención y dirigimos nuestras fóveas hacia eso. ¿Cómo se traduce una información sensitiva acerca de la localización de un blanco en un patrón apropiado de actividad en los centros de la mirada horizontal y vertical? Se demostró que dos estructuras que se proyectan hacia los centros de la mirada son importantes para iniciar y dirigir con precisión los movimientos oculares sacádicos: el **colículo superior** del mesencéfalo y una región del lóbulo frontal situada inmediatamente rostral a la corteza premotora, conocida como **centro de la mirada frontal (área 8 de Brodmann)**. Las neuronas motoras superiores de ambas estructuras descargan inmediatamente antes de los sacádicos, y estas últimas contienen un mapa motor topográfico. Por lo tanto, la activación de un sitio particular en el colículo superior o el centro de la mirada frontal produce movimientos oculares sacádicos en una dirección especificada y por una distancia determinada que es independiente de la posición de los ojos en la órbita. La dirección y la distancia siempre son iguales para un sitio de estimulación dado; cuando se activan sitios diferentes, cambian sistemáticamente.

Tanto el colículo superior como el centro de la mirada frontal contienen células que responden a los estímulos visuales; sin embargo, la relación entre las respuestas sensitiva y motora de las células individuales se conoce mejor para el colículo superior. En este último la terminación de los axones retinianos establece un mapa ordenado del espacio visual (véase cap. 11) y este mapa sensitivo está en registro con el mapa motor que genera los movimientos oculares. Por lo tanto, las neuronas en una región particular del colículo superior se activan por la presentación de estímulos visuales en una región limitada del espacio visual. Esta activación conduce a su vez a la generación de un movimiento sacádico del ojo que lo coloca a una distancia suficiente sólo para alinear las fóveas con la región del espacio visual que aportó la estimulación (fig. 19-8).

Las neuronas del colículo superior también responden a los estímulos auditivos y somáticos. En efecto, la localización en el espacio de estas otras modalidades también se mapea en registro con el mapa motor en el colículo. Por lo tanto, los mapas organizados topográficamente del espacio auditivo y la superficie corporal en el colículo superior pueden orientar los ojos (y la cabeza) a distintos estímulos sensitivos. Esta organización registrada de los mapas sensitivomotores demuestra una función importante de los mapas topográficos en el sistema motor, proporcionar un mecanismo eficiente para las transformaciones sensitivomotoras (recuadro B).

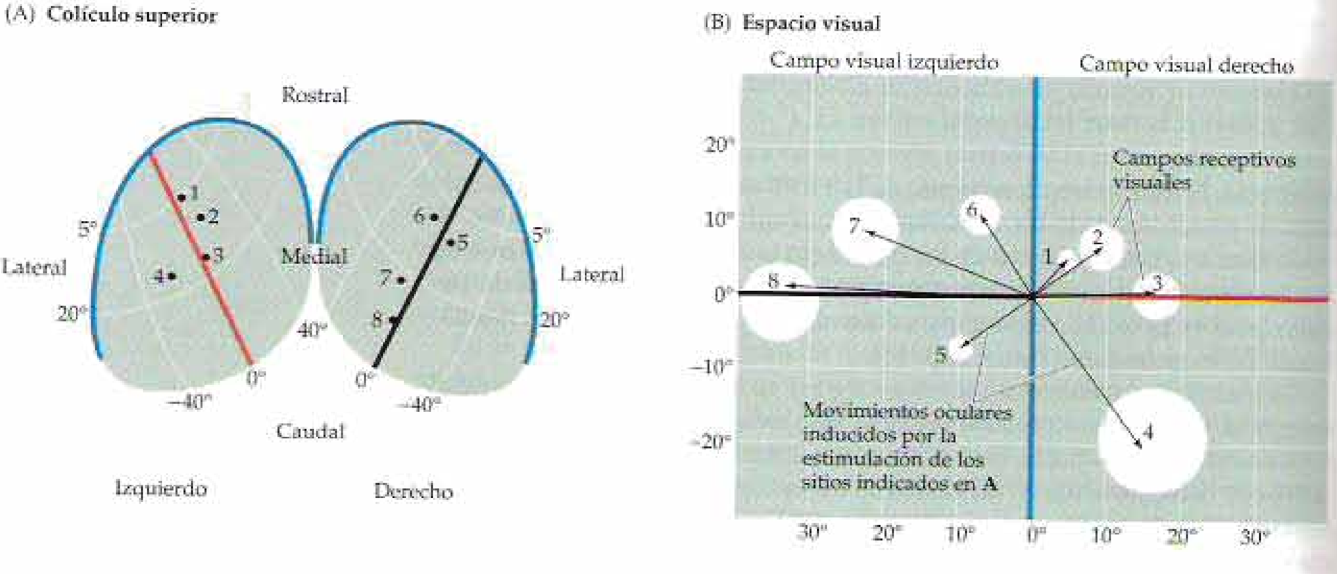

(A) Colículo superior
Rostral
Lateral
Medial
Lateral
5°
5°
20°
20°
40°
0°
0°
–40°
–40°
Caudal
Izquierdo
Derecho
1
2
3
4
5
6
7
8
(B) Espacio visual
Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
Campos receptivos visuales
Movimientos oculares inducidos por la estimulación de los sitios indicados en A
20°
10°
0°
–10°
–20°
30°
20°
10°
0°
10°
20°
30°

Fig. 19-8. Evidencia de la transformación sensitivomotora obtenida del registro eléctrico y la estimulación del colículo superior. **A.** Vistas superficiales del colículo superior en las que se muestr la localización de ocho sitios separados de registro y estimulación con electrodos. **B.** Mapa del espacio visual que muestra la localización del campo receptivo de los sitios en **A** (círculos blancos), y la amplitud y la dirección de los movimientos oculares producidos por la estimulación eléctrica de estos sitios (flechas). En cada caso la estimulación eléctrica produce movimientos oculares que alinean la fóvea con una región del espacio visual que se corresponde con el campo receptivo visual del sitio. (Tomado de Schiller y Stryker, 1972.)

La relación funcional entre el centro de la mirada frontal y el colículo superior en el control de los movimientos oculares es similar a la que se presenta entre la corteza motora y el núcleo rojo en el control de los movimientos de las extremidades (véase cap. 16). El centro de la mirada frontal se proyecta hacia el colículo superior y éste se proyecta hacia la FRPP contralateral (fig. 19-9). (También se proyecta hacia el centro de la mirada vertical, pero para hacerlo más simple sólo se explicará la FRPP.) El centro de la mirada frontal puede controlar así los movimientos oculares al activar poblaciones seleccionadas de neuronas del colículo superior. Esta área cortical también proyecta directamente hacia la FRPP contralateral; en consecuencia, el centro de la mirada frontal también puede controlar los movimientos oculares de modo independiente del colículo superior. Las aferencias paralelas hacia la FRPP desde el centro de la mirada frontal y el colículo superior se reflejan en los déficit resultado del daño de estas estructuras. La lesión del centro de la mirada frontal produce incapacidad para efectuar sacádicos hacia el lado contralateral y des-

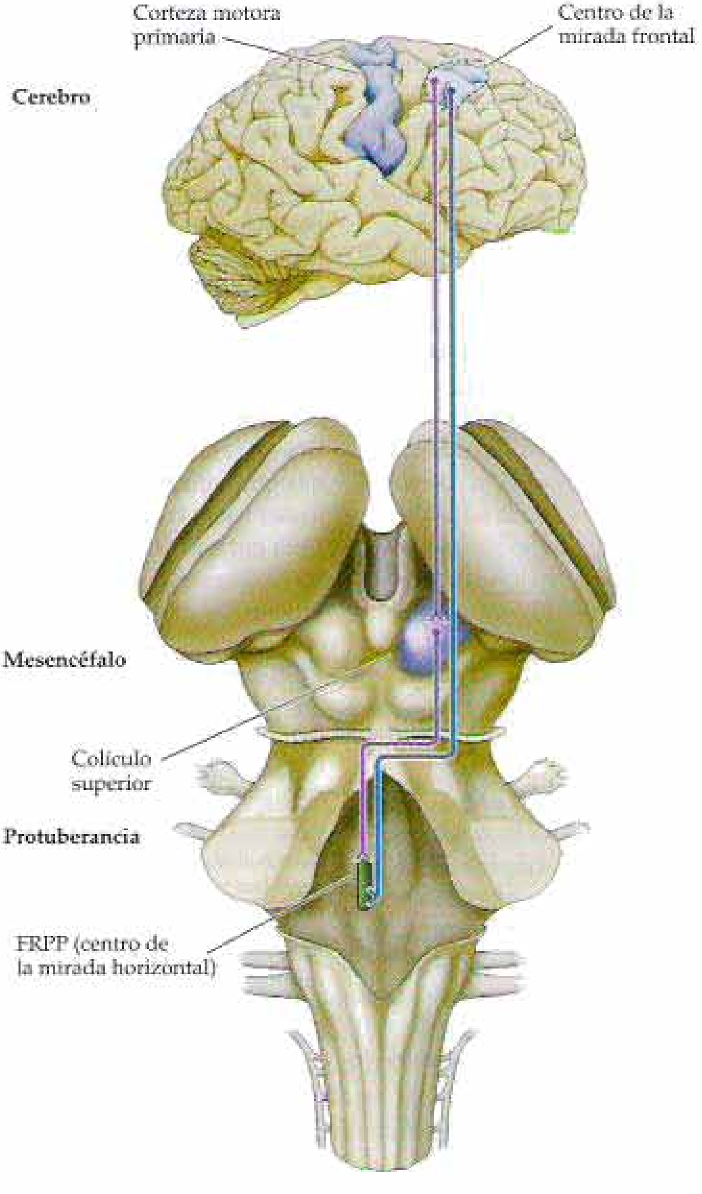


Fig. 19-9. Relación del centro de la mirada frontal en el hemisferio cerebral derecho (área 8 de Brodmann) con el colículo superior y el centro de la mirada horizontal (FRPP). Hay dos vías por las que el centro de la mirada frontal puede influir en los movimientos oculares en los seres humanos: en forma indirecta mediante proyecciones hacia el colículo superior, el que a su vez se proyecta hacia la FRPP, y mediante proyecciones directamente hacia la FRPP contralateral.

Recuadro B

Integración sensitivomotora en el colículo superior

El colículo superior es una estructura laminada en la que las diferencias entre las capas proporcionan indicios acerca del modo en que interactúan los mapas sensitivomotores para producir movimientos apropiados. Como explicamos en el texto, la capa superficial o "visual" del colículo recibe aferencias de los axones retinianos que forman un mapa topográfico. Así, cada sitio en la capa superficial se activa al máximo por la presencia de un estímulo en un punto particular del espacio visual. Por el contrario, las neuronas de las capas más profundas o "motoras" generan descargas de potenciales de acción que comandan los sacádicos. Esto genera de forma eficaz un mapa motor; por lo tanto, la activación de diferentes sitios genera sacádicos que tienen distintos vectores. Los mapas visual y motor se encuentran en registro, de modo que las células visuales que responden a un estímulo en una región específica se localizan directamente por encima de las células motoras que comandan los movimientos oculares hacia la misma región (véase fig. 19-8).

El registro de los mapas visual y motor sugiere una estrategia simple para el modo en que los ojos podrían guiarse hacia un objeto de interés en el campo visual. Cuando aparece un objeto en una localización particular del campo visual, activa neuronas en la parte correspondiente del mapa visual. En consecuencia, las células motoras subyacentes generan descargas de potenciales de acción para comandar un sacádico que rota los dos ojos tan sólo la cantidad correcta para dirigir las fóveas hacia la misma localización en el campo visual. Este comportamiento se denomina "prensión visual" porque la integración sensitivomotora exitosa conduce a una foveación precisa del blanco visual.

Este modelo aparentemente simple, formulado a comienzos de la década de 1970 cuando se encontraron por primera vez los mapas coliculares, acepta conexiones punto a punto entre los mapas visual y motor. Sin embargo, fue difícil demostrar estas conexiones en la práctica. Los métodos anatómicos, fisiológicos disponibles en esa época no eran lo suficientemente precisos como para establecer las conexiones sinápticas postuladas. Aproximadamente al mismo tiempo, se observó que las neuronas motoras comandaban los sacádicos hacia estímulos no visuales; más aun, se desarrollan sacádicos espontáneos en la oscuridad. Por lo tanto, quedó claro que la actividad de la capa visual no siempre es necesaria para los sacádicos. Para confundir más las cosas, era posible entrenar a los animales para que no realizaran un sacádico cuando aparecía un objeto en el campo visual, lo que demostraba que la activación de las neuronas visuales a veces es insuficiente para comandar los sacádicos. La posibilidad de que la actividad de las neuronas en el mapa visual no sea necesaria ni suficiente como para producir sacádicos alejó a los investigadores del modelo simple de las conexiones directas entre regiones correspondientes de los dos mapas, hacia modelos que relacionaban indirectamente las capas por medio de vías que se desviaban a través de la corteza.

Sin embargo, métodos nuevos y mejores resolvieron esta incertidumbre. Las técnicas de llenado de células individuales con marcadores axónicos mostraron una superposición entre los axones de las capas visuales descendentes y las dendritas de las capas motoras ascendentes, de acuerdo con las conexiones anatómicas directas entre las regiones correspondientes de los mapas. Al mismo tiempo, el registro de pinzamiento de membrana de célula completa (véase recuadro A del cap. 4) permitió realizar estudios funcionales más discriminativos que distinguían las aferencias excitadoras e inhibidoras hacia las células motoras. Estos experimentos mostraron que las capas visual y motora en realidad tienen las conexiones funcionales necesarias para iniciar el comando para un movimiento ocular sacádico guiado por la visión. Un único estímulo eléctrico breve entregado en la capa superficial genera una descarga prolongada de potenciales de acción que se asemeja a las descargas de comando que se desarrollan en condiciones normales inmediatamente antes de un sacádico (véase fig.).

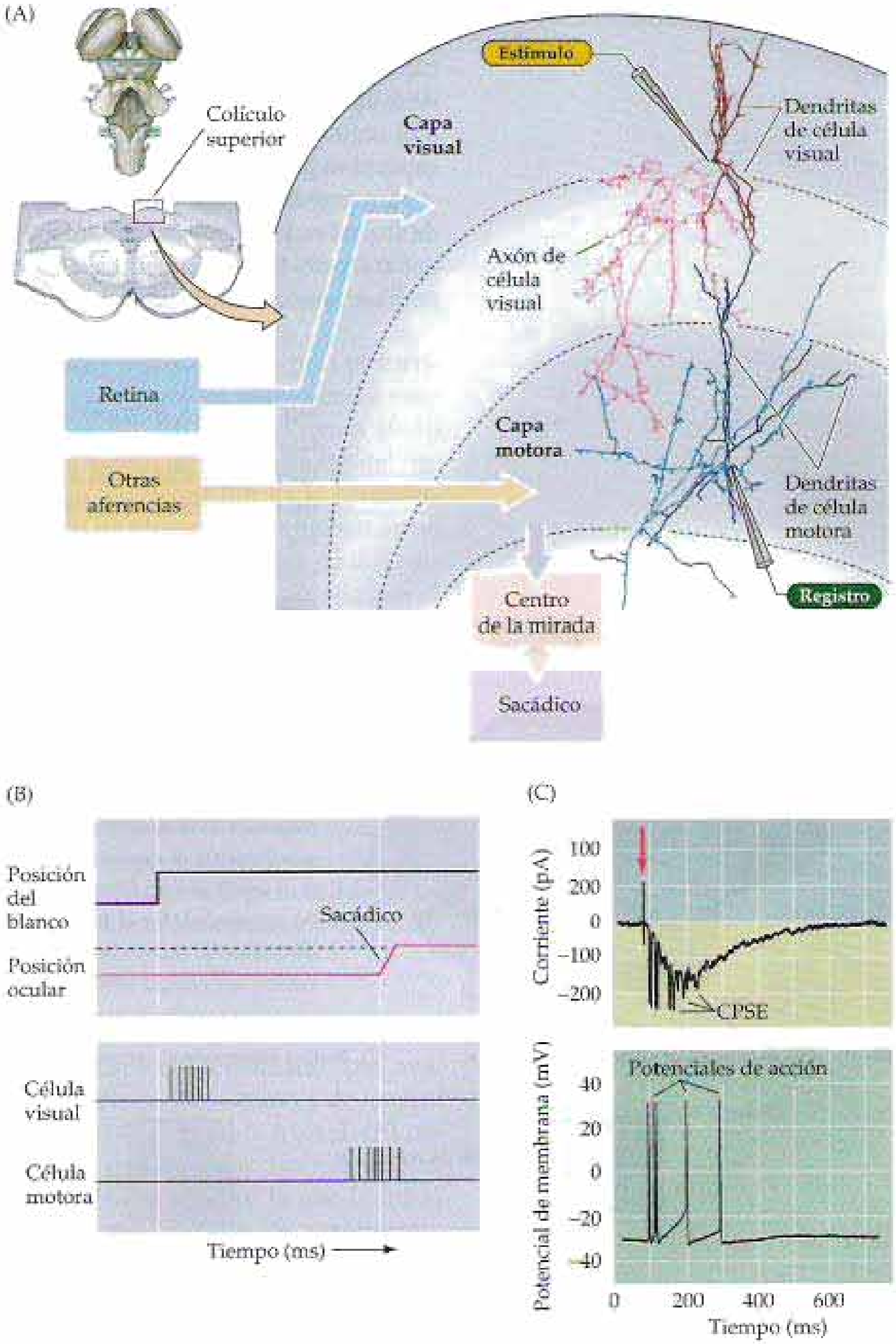
Estas conexiones directas presumiblemente proporcionan el sustrato para los "sacádicos expresos" similares a reflejos de latencia muy corta que no son afectados por la destrucción de los centros de la mirada frontales. Es probable que otras aferencias visuales y no visuales hacia las capas profundas expliquen por qué la activación de la retina no es necesaria ni suficiente para la producción de sacádicos.

Bibliografía

LEE, P. H., M. C. HELMS, G. J. AUGUSTINE Y W. C. HALL (1997) Role of instrinsic synaptic circuitry in collicular sensorimotor integration. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 13299-13304.

OZEN, G., G. J. AUGUSTINE Y W. C. HALL (2000) Contribution of superficial layer neurons to premotor bursts in the superior colliculus. J. Neurophysiol. 84: 460-471.

SCHILLER, P. H. Y M. STRYKER (1972) Single-unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. J. Neurophysiol. 35: 915-924.


(A)
Colículo superior
Estímulo
Capa visual
Dendritas de célula visual
Axón de célula visual
Retina
Otras aferencias
Capa motora
Dendritas de célula motora
Registro
Centro de la mirada
Sacádico
(B)
Posición del blanco
Sacádico
Posición ocular
Célula visual
Célula motora
Tiempo (ms)
(C)
Corriente (pA)
100
200
0
−100
−200
CPSE
Potenciales de acción
Potencial de membrana (mV)
40
20
0
−20
−40
0
200
400
600
Tiempo (ms)

A. El colículo superior recibe aferencias visuales desde la retina y envía una señal de comando hacia los centros de la mirada para iniciar un sacádico (véase texto). En el experimento que se muestra, un electrodo estimulador activa células de la capa visual y una pipeta de pinzamiento de parche registra la respuesta evocada en una neurona de la capa motora subyacente. A continuación se marcaron las células de la capa visual y motora con un marcador denominado biocitina. Por este experimento se demostró que las terminaciones de la neurona visual se localizan en la misma región que las dendritas de la neurona motora. **B.** El inicio de un blanco en el campo visual (trazado superior) es seguido luego de un breve intervalo por un sacádico que lleva las fóveas hacia el blanco (segundo trazado). En el colículo superior la célula visual responde poco después del inicio del blanco, mientras que la célula motora responde más tarde, inmediatamente antes del inicio del sacádico. **C.** Descargas de corrientes postsinápticas excitadoras (CPSE) desde una neurona de la capa motora en respuesta a un estímulo de corriente breve (0,5 ms) aplicado a través de un electrodo de alambre de acero en la capa visual (arriba; véase flecha). Estas corrientes sinápticas generan descargas de potenciales de acción en la misma célula (abajo). (B, tomado de Wurtz y Albano, 1980; C, tomado de Ozen y col., 2000.)

Sparks, D. L. y J. S. Nelson (1987) Sensory and motor maps in the mammalian superior colliculus. TINS 10:312-317.

Wurtz, R. H. y J. E. Albano (1980) Visual-motor function of the primate superior colliculus. Annu. Rev. Neurosci. 23: 189-226.

viación de los ojos hacia el lado de la lesión. Sin embargo, estos defectos son transitorios; en monos con lesiones de la región cortical inducidas experimentalmente, la recuperación es casi completa en 2 a 4 semanas. Las lesiones del colículo superior cambian la precisión, la frecuencia y la velocidad de los sacádicos; no obstante, éstos siguen desarrollándose y las deficiencias también mejoran con el tiempo. Estos resultados sugieren que los centros de la mirada frontales y el colículo superior representan vías complementarias para el control de los movimientos sacádicos. Además, una de las estructuras parece ser capaz de compensar (al menos parcialmente) la pérdida de la otra. En apoyo de esta interpretación, las lesiones combinadas del campo de la mirada frontal y el colículo superior producen una pérdida espectacular y permanente de la capacidad para realizar movimientos oculares sacádicos.

Sin embargo, estas observaciones no implican que los centros de la mirada frontales y el colículo superior tengan las mismas funciones. Las lesiones del colículo superior producen un déficit permanente en la capacidad para realizar movimientos oculares similares a reflejos de latencia muy corta, de-

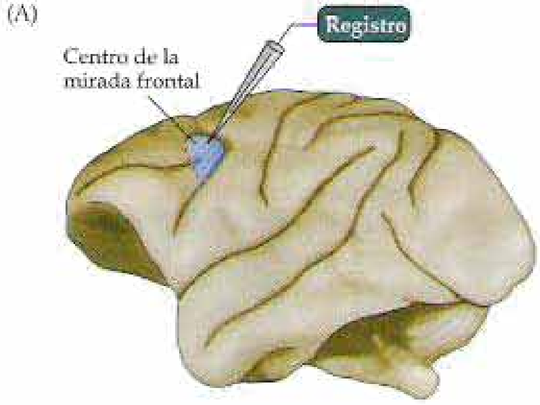
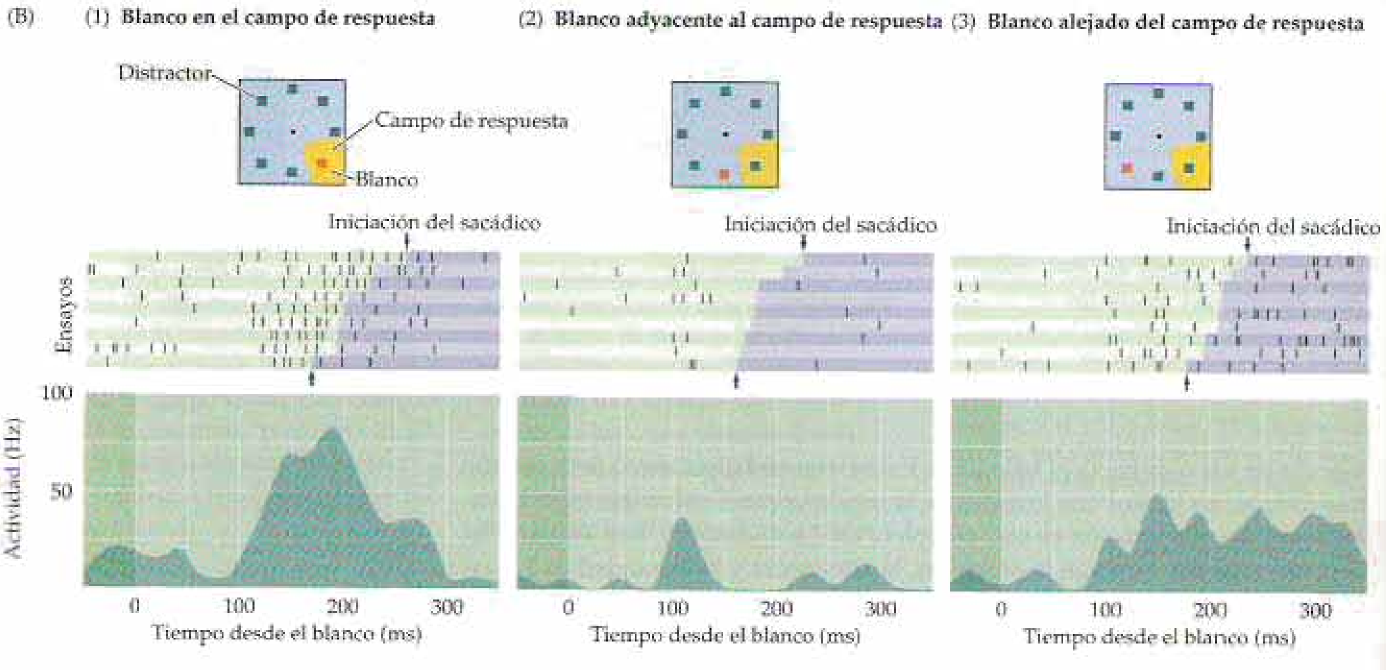


Fig. 19-10. Respuestas de las neuronas en los centros de la mirada frontales. **A.** Localización del centro de la mirada frontal izquierdo en una vista lateral del encéfalo del mono rhesus. **B.** Activación de una neurona del centro de la mirada frontal durante la búsqueda visual de un blanco. Las marcas verticales representan potenciales de acción y cada hilera de marcas es un ensayo diferente. En los gráficos inferiores se muestra la frecuencia promedio de potenciales de acción en función del tiempo. El cambio de color del verde al violeta en cada hilera indica el momento de inicio de un sacádico hacia el blanco. En el trazado izquierdo (1), el blanco (cuadrado rojo) se encuentra en la parte del campo visual que "ve" la neurona, y la respuesta al blanco es similar a la que generaría la neurona aun cuando no se presentaran distractores (cuadrados verdes) (no se muestra). En el trazado derecho (3), el blanco está lejos del campo de respuesta de la neurona. La neurona responde al distractor en su campo de respuesta. Sin embargo, lo hace con una frecuencia menor que la que tendría exactamente respecto del estímulo si el cuadrado no fuera un distractor sino un blanco para un sacádico (trazado izquierdo). En el trazado intermedio (2) la respuesta de la neurona al distractor se redujo bruscamente por la presencia del blanco en una región vecina del campo visual. (Tomado de Schall, 1995.)


(B) (1) **Blanco en el campo de respuesta** (2) **Blanco adyacente al campo de respuesta** (3) **Blanco alejado del campo de respuesta**

nominados "sacádicos expresos". Éstos están mediados evidentemente por vías directas hacia el colículo superior desde la retina o la corteza visual que pueden tener acceso a las neuronas motoras superiores en el colículo sin un procesamiento excesivo y más prolongado en la corteza frontal (véase recuadro B). Por el contrario, las lesiones del centro de la mirada frontal producen déficit permanentes en la capacidad para realizar sacádicos que no están guiados por un blanco externo. Por ejemplo, los pacientes (o los monos) que presentan una lesión en los centros de la mirada frontales no pueden dirigir voluntariamente sus ojos *lejos* de un estímulo en el campo visual, tipo de movimiento ocular denominado "antisacádico". Estas lesiones también eliminan la capacidad para realizar un sacádico hacia la localización recordada de un blanco que ya no se puede ver.

Por último, los centros de la mirada frontales son esenciales para el barrido sistemático del campo visual para localizar un objeto de interés en un conjunto de objetos que distraen la atención (véase fig. 19-1). En la figura 19-10 se muestran las respuestas de una neurona del centro de la mirada frontal durante una tarea visual en la que se solicitó a un mono que llevara la fóvea hacia un blanco localizado dentro de un conjunto de objetos que actuaban como distractores. Esta neurona del centro de la mirada frontal descarga en diferentes niveles ante el mismo estímulo. Esto depende de que el estímulo sea el blanco del sacádico o un "distractor", y de la localización del distractor en relación con el blanco real. Por ejemplo, las diferencias entre los trazados intermedio y derecho e izquierdo de la figura 19-10 demuestran que la respuesta al distractor está muy reducida si se localiza cerca del blanco en el campo visual. Estos resultados sugieren que las interacciones laterales en el interior de los centros de la mirada frontales aumentan las respuestas neuronales a los estímulos que serán seleccionados como blancos sacádicos, y que estas interacciones suprimen las respuestas a los estímulos poco interesantes que pueden actuar como distractores. Estos tipos de interacciones presumiblemente reducen la aparición de sacádicos no deseados hacia los estímulos distractores del campo visual.

Control neural de los movimientos de seguimiento lento

Los movimientos de seguimiento lento también están mediados por neuronas en la FRPP, pero se encuentran bajo la influencia de centros de control motor distintos del colículo superior y el centro de la mirada frontal. (El colículo superior y el centro de la mirada frontal participan exclusivamente en la generación de sacádicos.) No se conoce la vía exacta por la que la información visual alcanza la FRPP para generar movimientos de seguimiento lento (se sugirió una vía a través del cerebelo). Sin embargo, está claro que las neuronas en las áreas visuales del estriado y el extraestriado proporcionan información sensitiva esencial para la iniciación y una guía precisa de los movimientos de seguimiento lento. En los monos las neuronas del área temporal media (que interviene en su mayor parte con la percepción de los estímulos móviles y es una estructura diana para la corriente magnocelular; véase cap. 11) responden selectivamente a los blancos que se mueven en una dirección específica. Más aun, el daño de esta área interrumpe los movimientos de seguimiento lento. En los seres humanos el daño de áreas comparables en los lóbulos parietal y occipital también produce fallas en los movimientos de seguimiento lento. Al contrario de los efectos de las lesiones del centro de la mirada lateral y el colículo superior, los déficit están en los movimientos oculares efectuados hacia el lado de la lesión. Por ejemplo, una lesión de la región parietooccipital izquierda es probable que produzca incapacidad para rastrear un objeto que se mueve de derecha a izquierda.

Control neural de los movimientos de vergencia

Cuando una persona desea mirar de un objeto a otro que se localizan a distancias diferentes de los ojos, se realiza un sacádico que desplaza la dirección de la mirada hacia el objeto nuevo, y los ojos divergen o convergen hasta que el objeto cae sobre la fóvea de cada ojo. No se conocen bien las estructuras ni las vías que median los movimientos de vergencia, pero parecen incluir varias áreas del extraestriado en el lóbulo occipital (véase cap. 11). La información acerca de la localización de la actividad retiniana se transmite a través de los dos núcleos geniculados laterales hacia la corteza, donde se integra la información de ambos ojos. El comando apropiado para convergir o divergir los ojos, que se basa en gran parte en la información proveniente de ambos ojos acerca del grado de disparidad binocular (véase cap. 11), se envía luego a través de las neuronas motoras superiores desde la corteza occipital hasta los "centros de vergencia" en el tronco del encéfalo. Uno de estos centros es una población de neuronas de circuito local que se localiza en el mesencéfalo cerca del núcleo oculomotor. Estas neuronas generan una descarga de potenciales de acción. El inicio de ésta es el comando para generar un movimiento de vergencia, y la frecuencia de la descarga determina su velocidad. Hay una división del trabajo en el interior del centro de vergencia, de modo que algunas neuronas comandan los movimientos de vergencia mientras que otras, los de divergencia. Estas neuronas también coordinan los movimientos de vergencia de los ojos con la acomodación del cristalino y la constricción pupilar para producir el reflejo de acomodación que se explicó en el capítulo 10.

Resumen

A pesar de su función especializada, los sistemas que controlan los movimientos oculares tienen mucho en común con los sistemas motores que gobiernan los movimientos de otras partes del cuerpo. Así como la médula espinal proporciona el circuito básico para coordinar las acciones de los músculos que rodean una articulación, la formación reticular de la protuberancia y el mesencéfalo aporta el circuito básico que media los movimientos de los ojos. Las proyecciones descendentes desde los centros de orden superior en el colículo superior y el centro de la mirada frontal inervan los centros de la mirada del tronco del encéfalo y proporcionan una base para integrar los movimientos oculares con una variedad de información sensitiva que indica la localización de los objetos en el espacio. El colículo superior y el centro de la mirada frontal están organizados en forma paralela y jerárquica, lo que permite que una de estas estructuras compense la pérdida de la otra. Los movimientos oculares, al igual que otros movimientos, también se encuentran bajo el control de los ganglios basales y el cerebelo (véanse caps. 17 y 18); este control asegura la iniciación correcta y la ejecución exitosa de estos comportamientos motores relativamente simples que nos permiten interactuar con eficiencia con el universo de las cosas que podemos ver.

Lecturas adicionales

Revisiones

Fuchs, A. F., C. R S. Kaneko y C. A. Scudder (1985) Brainstem control of eye movements. Annu. Rev. Neurosci. 8: 307-337.

Hikosaka, O y R. H. Wurtz (1989) The basal ganglia. En *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements: Reviews of Oculomotor Research*, volumen 3. R. H. Wurtz and M. E. Goldberg (eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 257-281.

Robinson, D. A. (1981) Control of eye movements. En *Handbook of Physiology*, Section 1: *The Nervous System*, volumen II: *Motor Control*, parte 2. V. B. Brooks (ed.). Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 1275-1319.

Schall, J. D. (1995) Neural basis of target selection. Reviews in the Neurosciences 6: 63 85.

Sparks, D. L. y L. E. Mays (1990) Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. Annu. Rev. Neurosci. 13: 309-336.

Zee, D. S. y L. M. Optican (1985) Studies of adaption in human oculomotor disorders. In *Adaptive Mechanisms in Gaze Control: Facts and Theories*. A Berthoz y G. Melvill Jones (eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 165-176.

Artículos originales importantes

Fuchs, A. F. y E. S. Luschei (1970) Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movements. J. Neurophysiol. 33: 382-392.

Optican, L. M. y D. A. Rolinson (1980) Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. J. Neurophysiol. 44: 1058-1076.

Schiller, P. H. y M. Stryker (1972) Single unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. J. Neurophysiol. 35: 915-924.

Schiller, P. H., S. D. True y J. L. Conway (1980) Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations. J. Neurophysiol. 44:1175-1189.

Libros

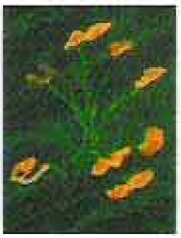
Hall, W. C. y A. Moschovakis (eds.) (2004) *The Superior Colliculus: New Approachs for Studying Sensorimotor Integration*. Methods and New Frontiers in Neuroscience Series. New York: CRC Press.

Leigh, R. J. y D. S. Zee (1983) *The Neurology of Eye Movements*. Contemporary Neurology Series. Philadelphia: Davis.

Schor, C. M. y K. J. Ciuffreda (eds.) (1983) *Vergence Eye Movements: Basic and Clinical Aspects*. Boston: Butterworth.

Yarbus, A. L. (1967) *Eye Movements and Vision*. Basil Haigh (trans.). New York: Plenum Press.

Capítulo 20



Sistema motor visceral

Aspectos generales

El sistema motor visceral (o autónomo) controla las funciones involuntarias mediadas por la actividad de las fibras de músculo liso, las del músculo cardíaco y las glándulas. El sistema comprende dos divisiones mayores, los subsistemas simpático y parasimpático (la inervación especializada del intestino proporciona otra división semiindependiente y por lo general se denomina sistema nervioso entérico). Aunque estas divisiones siempre están activas en cierto nivel, el subsistema simpático moviliza los recursos corporales para afrontar los distintos desafíos. Por el contrario, el sistema parasimpático predomina durante los estados relativamente quiescentes, para recuperar las fuentes de energía que ya se consumieron. Esta regulación neural continua del gasto y la recuperación de los recursos corporales contribuye en gran medida con el equilibrio fisiológico general de las funciones corporales denominado homeostasis. Mientras los centros principales que controlan la actividad motora somática son las cortezas motoras primaria y secundaria de los lóbulos frontales y otros distintos núcleos subcorticales relacionados, la localización principal del control central en el sistema motor visceral es el hipotálamo y el circuito complejo (y mal definido) que lo controla en la formación reticular del tronco del encéfalo y la médula espinal. El estado de ambas divisiones principales del sistema motor visceral es regulado por vías descendentes desde estos centros hasta las neuronas preganglionares del tronco del encéfalo y la médula espinal, que por su parte determinan la actividad de las neuronas motoras viscerales primarias en los ganglios autónomos. La regulación autónoma de varios sistemas orgánicos de particular importancia en la práctica clínica (como la función cardiovascular, el control vesical y el gobierno de los órganos reproductores) se considera con más detalle como ejemplos específicos del control motor visceral.

Primeros estudios del sistema motor visceral

Si bien los seres humanos siempre deben haber tenido conciencia de las reacciones motoras involuntarias a los estímulos en el entorno (p. ej., el estrechamiento pupilar en respuesta a una luz brillante, la constricción de los vasos sanguíneos superficiales en repuesta al frío o al miedo, el aumento de la frecuencia cardíaca en respuesta al esfuerzo), no fue hasta fines del siglo XIX en que se llegó a conocer en términos modernos el control neural de estas y otras funciones viscerales. Los primeros investigadores en racionalizar las funciones del **sistema motor visceral** fueron Walter Gaskel y John Langley, dos fisiólogos británicos de la Cambridge University. Gaskel cuyo trabajo precedió al de Langley, estableció la anatomía global del sistema y llevó a cabo los primeros experimentos fisiológicos en los que se demostraron algunas de las características funcionales sobresalientes (p. ej., que el latido cardíaco de un animal de experimentación se acelera al estimular las eferencias de los segmentos medulares torácicos superiores). Sobre la base de esta y de otras observaciones, Gaskell arribó en 1866 a la conclusión de que "todo tejido está inervado por dos conjuntos de fibras nerviosas de características opuestas", y además afirmó que estas acciones mostraban "los signos característicos de procesos químicos opuestos".

Utilizando técnicas similares de estimulación eléctrica en animales de experimentación, Langley avanzó para establecer la función de los **ganglios autonómicos** (que albergan las neuronas motoras viscerales primarias), definió los términos "preganglionar" y "posganglionar" (véase más adelante) y acuñó el término **sistema nervioso autónomo** (que se utiliza por lo común como sinónimo de "sistema motor visceral", aunque algunas actividades motoras somáticas también se pueden considerar "autónomas"; véase cap. 28). El trabajo de Langley sobre la farmacología del sistema autónomo inició los estudios clásicos que indicaron los papeles de la acetilcolina y las catecolaminas en las funciones motora visceral y de los neurotransmisores en términos más generales (véase cap. 6). En resumen, los ingeniosos experimentos fisiológicos y anatómicos de Langley permitieron establecer con detalle la hipótesis general propuesta por Gaskell sobre bases circunstanciales.

La tercera figura importante en los primeros estudios del sistema motor visceral fue Walter Cannon en la Harvard Medical School, que en los primeros años del siglo XX dedicó su carrera a conocer las funciones motoras viscerales en relación con los mecanismos homeostáticos en general, y con las emociones y las funciones encefálicas superiores en particular (véase cap. 28). Al igual que Gaskell y Langley antes que él, este trabajo se basó fundamentalmente en la estimulación eléctrica de los animales de experimentación, pero comprendió la activación del tronco y otras regiones del encéfalo, así como los componentes periféricos del sistema. Cannon también estableció los efectos de la desnervación en el sistema motor visceral, y sentó algunas de las bases de otras investigaciones sobre lo que actualmente se conoce como "plasticidad neuronal" (véase cap. 24).

Características distintas del sistema motor visceral

En los caps. 15 y 16 se explicaron con detalle la organización de las neuronas motoras inferiores en el sistema nervioso central, sus relaciones con las fibras del músculo estriado y el medio por el cual los centros motores superiores gobiernan sus actividades. En relación con los sistemas eferentes que gobiernan las acciones de las fibras de músculo liso, las de músculo cardíaco y las glándulas, es instructivo reconocer las características anatómicas y funcionales del sistema motor visceral que lo distinguen del sistema motor somático.

Primero, si bien es útil reconocer los componentes medial (control postural) y lateral (control de las extremidades distales) del sistema motor visceral (véanse caps. 15 y 16), las distinciones anatómicas y funcionales que justifican esta división del sistema motor somático no son tan grandes como para los tres subsistemas que forman el sistema motor visceral.

Segundo, las neuronas motoras inferiores del sistema motor visceral se localizan afuera del sistema nervioso central; los cuerpos celulares de las neuronas motoras viscerales primarias se encuentran en los ganglios autonómicos próximos a la médula espinal (división simpática) o introducidos en el plexo neural (*plexo* significa "red") muy cerca o en el órgano diana (divisiones parasimpática y entérica).

Tercero, los contactos entre las neuronas motoras viscerales y los tejidos diana son mucho menos diferenciados que las uniones neuromusculares del sistema motor somático. Los axones motores viscerales tienden a ser muy ramificados y dan origen a numerosas terminaciones sinápticas en las varicosidades (tumefacciones) a lo largo de la longitud de la rama axónica terminal. Más aun, las superficies del tejido diana por lo general carecen de la estructura altamente ordenada de las placas terminales motoras que caracteriza a los sitios diana en las fibras de músculo estriado. En consecuencia, los neurotransmisores liberados por las terminaciones motoras viscerales a menudo difunden cientos de micrones antes de fijarse a los receptores postsinápticos una distancia mucho mayor que en la hendidura sináptica de la unión neuromuscular somática.

Cuarto, las terminaciones motoras viscerales liberan distintos neurotransmisores, incluidos los neurotransmisores primarios de molécula pequeña (que difieren según la neurona motora en cuestión sea simpática o parasimpática), y uno más coneurotransmisores distintos que pueden ser un tipo de molécula pequeña diferente o un neuropéptido (véase cap. 6). Por su parte, estos neurotransmisores interactúan con un conjunto diverso de receptores postsinápticos que median muchos efectos postsinápticos en los tejidos diana. Entonces debe quedar claro que si bien el efecto principal de la activación motora somática sobre el músculo estriado es casi la misma en todo el cuerpo, los efectos de la activación motora visceral son muy variados. Esto no debe sorprender, dado el desafío que constituye mantener la homeostasis entre los muchos sistemas orgánicos del cuerpo frente a las condiciones ambientales variables y las contingencias conductuales dinámicas.

Por último, mientras las acciones principales del sistema motor somático están gobernadas por áreas motoras corticales en el lóbulo frontal posterior (explicadas en cap. 16), las actividades del sistema motor visceral son coordinadas por un conjunto distribuido de estructuras corticales y subcorticales en las porciones ventral y medial del encéfalo anterior; en conjunto, estas estructuras forman una red autónoma central.

En las secciones restantes de este capítulo, se consideran por separado las divisiones simpática y parasimpática, y el sistema nervioso entérico. Los principios generales del control motor visceral, y la coordinación central y refleja de la actividad motora visceral y motora somática se muestran con más detalle más adelante, en una explicación de los reflejos autónomos específicos relacionados con el control cardiovascular, la micción y el funcionamiento sexual.

División simpática del sistema motor visceral

La actividad de las neuronas que forman la división simpática del sistema motor visceral finalmente prepara a los individuos para "la huida o la lucha", la famosa frase de Cannon. Este autor quiso indicar que, en circunstancias extremas, los niveles aumentados de actividad neural simpática permiten que el cuerpo aproveche al máximo sus recursos (sobre todo sus recursos metabólicos), y aumente así las posibilidades de supervivencia o éxito en situaciones amenazantes o que impliquen un desafío. Por lo tanto, durante los niveles altos de actividad simpática, las pupilas se dilatan y los párpados se retraen (lo que permite que llegue más luz llegue a la retina y que los ojos se muevan

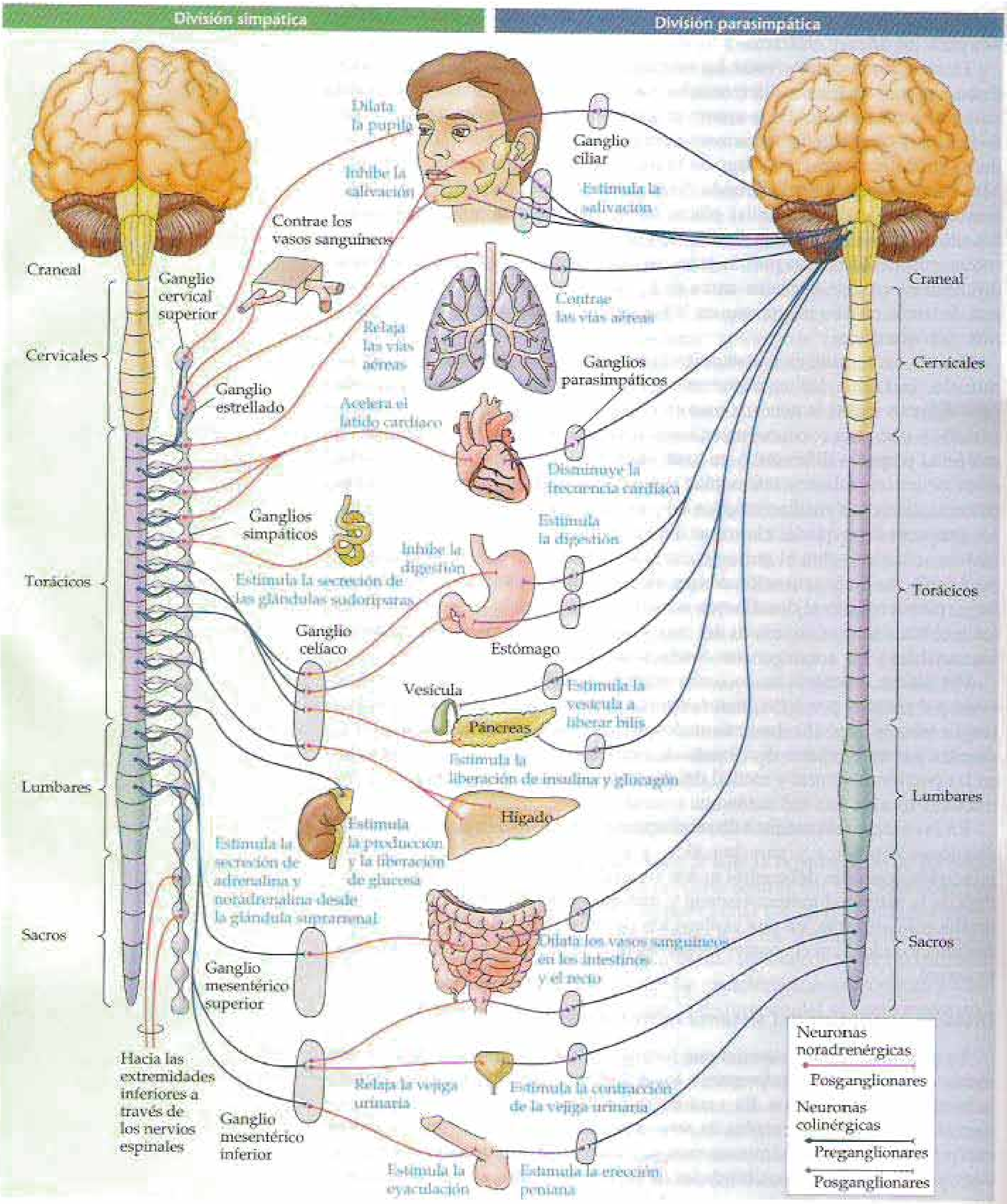

División simpática
División parasimpática
Dilata la pupila
Inhibe la salivación
Contrae los vasos sanguíneos
Craneal
Ganglio cervical superior
Cervicales
Ganglio estrellado
Relaja las vías aéreas
Acelera el latido cardíaco
Ganglios simpáticos
Torácicos
Inhibe la digestión
Estimula la secreción de las glándulas sudoríparas
Ganglio celíaco
Estómago
Vesícula
Páncreas
Estimula la liberación de insulina y glucagón
Lumbares
Hígado
Estimula la producción y la liberación de glucosa
Estimula la secreción de adrenalina y noradrenalina desde la glándula suprarrenal
Sacros
Ganglio mesentérico superior
Hacia las extremidades inferiores a través de los nervios espinales
Ganglio mesentérico inferior
Relaja la vejiga urinaria
Estimula la eyaculación
Ganglio ciliar
Estimula la salivación
Contrae las vías aéreas
Ganglios parasimpáticos
Disminuye la frecuencia cardíaca
Estimula la digestión
Estimula la vesícula a liberar bilis
Dilata los vasos sanguíneos en los intestinos y el recto
Estimula la contracción de la vejiga urinaria
Estimula la erección peniana
Craneal
Cervicales
Torácicos
Lumbares
Sacros
Neuronas noradrenérgicas
Posganglionares
Neuronas colinérgicas
Preganglionares
Posganglionares

Fig. 20-1. Aspectos generales de las divisiones simpática (lado izquierdo de la figura) y parasimpática (lado derecho de la figura) del sistema motor visceral.

con mayor eficacia); los vasos sanguíneos de la piel y el intestino se contraen (desvían la sangre hacia los músculos, lo que les permite extraer el máximo de energía disponible); los pelos se erizan (lo que hacía que nuestros velludos antepasados lucieran más temibles): los bronquios se dilatan (y aumentan la oxigenación); la frecuencia cardíaca se acelera y se incrementa la fuer-

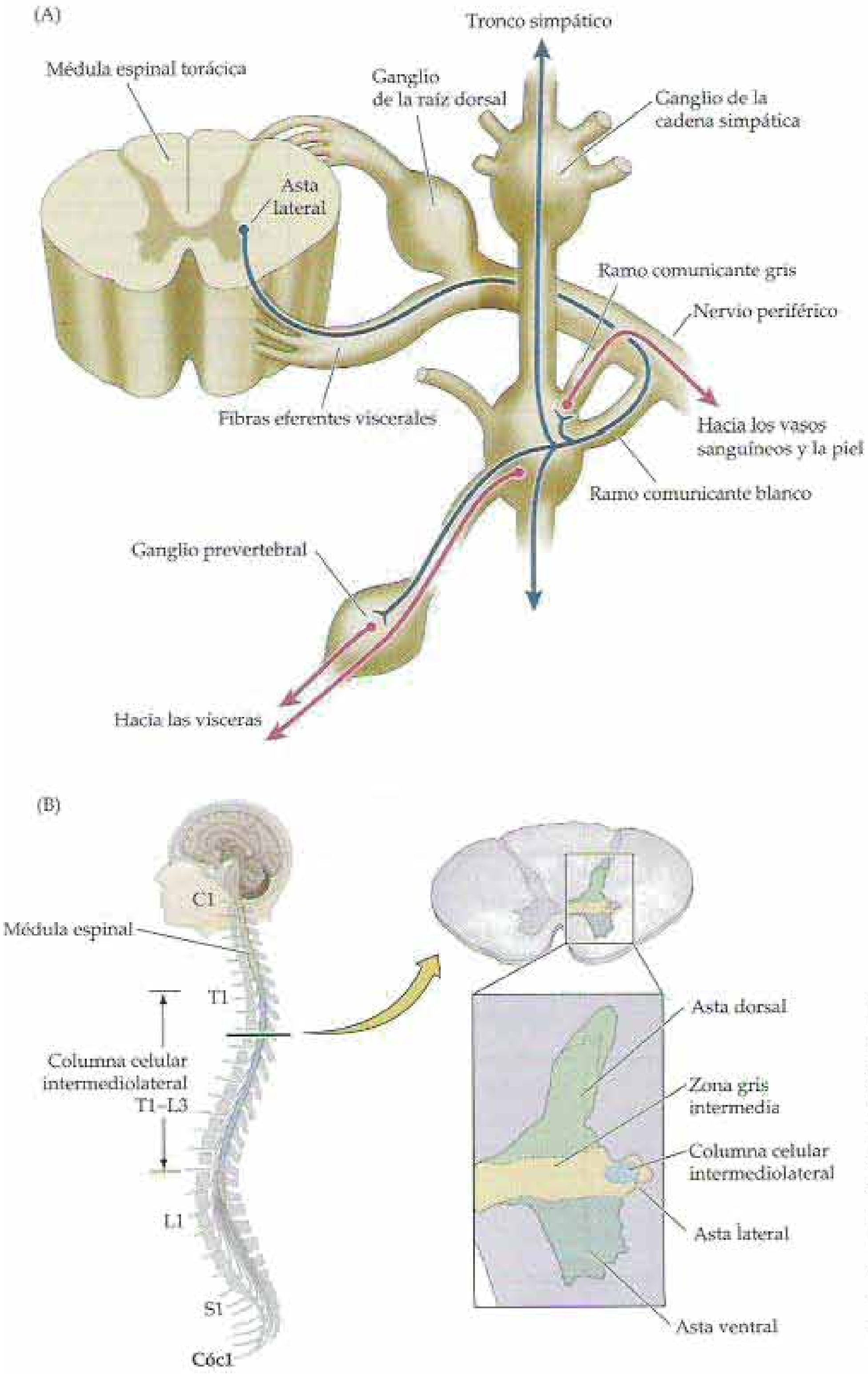

(A)
Tronco simpático
Médula espinal torácica
Ganglio de la raíz dorsal
Ganglio de la cadena simpática
Asta lateral
Ramo comunicante gris
Nervio periférico
Fibras eferentes viscerales
Hacia los vasos sanguíneos y la piel
Ramo comunicante blanco
Ganglio prevertebral
Hacia las vísceras
(B)
C1
Médula espinal
T1
Columna celular intermediolateral T1–L3
L1
S1
Cóc1
Asta dorsal
Zona gris intermedia
Columna celular intermediolateral
Asta lateral
Asta ventral

Fig. 20-2. Organización de la eferencia medular preganglionar hacia los ganglios simpáticos. **A.** Organización general de la división simpática del sistema motor visceral en la médula espinal y eferencia preganglionar hacia los ganglios simpáticos que contienen neuronas motoras viscerales primarias. **B.** Corte transversal de la médula espinal torácica en el nivel indicado, que muestra la localización de las neuronas preganglionares simpáticas en la columna de células intermediolaterales del asta lateral.

CUADRO 20-1.

Resumen de las funciones principales del sistema motor visceral

División simpática			
Órgano blanco	*Localización de las neuronas preganglionares*	*Localización de las neuronas ganglionares*	*Acciones*
Ojo	Médula espinal torácica superior (C8-T7)	Ganglio cervical superior	Dilatación pupilar
Glándula lagrimal			Producción de lágrimas
Glándulas submandibulares y sublinguales			Vasoconstricción
Glándula parótida			Vasoconstricción
Cabeza, cuello (vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, músculos piloerectores)			Secreción de sudor, vasoconstricción, piloerección
Extremidad superior	T3-T6	Ganglios estrellado y torácicos superiores	Separación de sudor, vasoconstricción, piloerección
Corazón	Médula espinal torácica media (T1-T5)	Ganglio cervical superior y ganglios torácicos superiores	Aumento de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, dilatación de las arterias coronarias
Bronquios, pulmones		Ganglios torácicos superiores	Vasodilatación, dilatación bronquial
Estómago	Médula espinal torácica inferior (T6-T10)	Ganglio celíaco	Inhibición del movimiento peristáltico y la secreción gástrica, vasoconstricción
Páncreas		Ganglio celíaco	Vasoconstricción, secreción de insulina
Intestino delgado ascendente, colon transverso		Ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior	Inhibición del movimiento peristáltico y la secreción
Colon descendente, sigmoides, recto		Plexos mesentérico inferior, hipogástrico y pélvico	Inhibición del movimiento peristáltico y la secreción
Glándula suprarrenal	T9-L2	Las células de la glándula son neuronas modificadas	Secreción de catecolaminas
Uréter, vejiga	T11-L2	Plexo hipogástrico y pélvico	Relajación del músculo de la pared vesical y contracción del esfínter interno
Extremidad inferior	T10-L2	Ganglios lumbares inferiores y sacros superiores	Secreción de sudor, vasoconstricción, piloerección

CUADRO 20-1.
Resumen de las funciones principales del sistema motor visceral

División simpática			
Órgano blanco	*Localización de las neuronas preganglionares*	*Localización de las neuronas ganglionares*	*Acciones*
Ojo	Núcleo de Edinger-Westphal	Ganglio ciliar	Constricción pupilar, acomodación
Glándula lagrimal	Núcleo salival superior	Ganglio pterigopalatino	Secreción de lágrimas
Glándulas submandibulares y sublinguales	Núcleo salival superior	Ganglio submandibular	Secreción de saliva, vasodilatación
Glándula parótida	Núcleo salival inferior	Ganglio ótico	Secreción de saliva, vasodilatación
Cabeza, cuello (vasos sanguíneos, sudor, glándulas sudoríparas, músculos piloerectores)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Extremidad superior	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Corazón	Núcleo ambiguo	Plexo cardíaco	Frecuencia cardíaca reducida
Bronquios, pulmones	Núcleo motor dorsal	Plexo pulmonar	Constricción y secreción bronquiales
Estómago	Núcleo motor dorsal del nervio vago	Plexo mientérico y submucoso	Movimiento peristáltico y secreción
Páncreas	Núcleo motor dorsal del nervio vago	Plexo pancreático	Secreción de enzimas digestivas
Intestino delgado ascendente, colon transverso	Núcleo motor dorsal del nervio vago	Ganglios en el plexo mientérico y submucoso	Movimiento peristáltico y secreción
Colon descendente, sigmoides, recto	S3-S4	Ganglios en el plexo mientérico y submucoso	Movimiento peristáltico y secreción
Glándula suprarrenal	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Uréter, vejiga	S2-S4	Plexo pélvico	Contracción de la pared vesical e inhibición del esfínter interno
Extremidad inferior	Ninguna	Ninguna	Ninguna

za de la contracción cardíaca (con una perfusión máxima de los músculos esqueléticos y el encéfalo); y la función digestiva y otras funciones vegetativas se tornan quiescentes (lo que disminuye las actividades transitoriamente inapropiadas) (fig. 20-1). A la vez, la actividad simpática estimula la médula suprarrenal para liberar adrenalina y noradrenalina en el torrente sanguíneo, y media la liberación de glucagón e insulina desde el páncreas, lo que aumenta aún más las funciones movilizadoras de energía (o catabólicas).

Las neuronas que impulsan estos efectos en el sistema nervioso central se localizan en la médula espinal. Están dispuestas en una columna de **neuronas preganglionares** que se extiende desde los segmentos torácicos más superiores hasta los lumbares superiores (T1 a L2 o L3; cuadro 20-1) en una región de la sustancia gris de la médula espinal denominada **columna intermediolateral** o **asta lateral** (fig. 20-2). Las neuronas preganglionares que controlan la eferencia simpática hacia los órganos de la cabeza y el tórax están en el segmento cervical más bajo y los segmentos torácicos superiores e intermedios, mientras que las que controlan los órganos abdominales y pelvianos, así como estructuras diana de las extremidades inferiores están en los segmentos torácicos inferiores y lumbares superiores. En los casos típicos los axones que nacen de estas neuronas preganglionares medulares se extienden sólo por un trayecto breve, y terminan en una serie de ganglios de la paravertebral o la simpática, que como su nombre lo indica se disponen en una cadena que se extiende a lo largo de la mayor parte de la longitud de la columna vertebral (véase fig. 20-1). Estas vías preganglionares hacia los ganglios se conocen como ramos comunicantes blancos debido al color relativamente claro que les confieren a los ramos los axones mielínicos que contienen (véase fig. 20-2A). En líneas generales, estas neuronas medulares preganglionares son comparables con las interneuronas motoras somáticas (véase cap. 15).

Las neuronas de los **ganglios simpáticos** son las neuronas motoras primarias o inferiores de la división simpática, ya que inervan directamente los músculos lisos, el músculo cardíaco y las glándulas. Los **axones posganglionares** que se originan en estas neuronas de la **cadena simpática paravertebral** van hasta las distintas estructuras diana en la pared corporal, y se unen con los nervios espinales segmentarios de los segmentos medulares correspondientes a través de los ramos comunicantes grises. Éstos constituyen otro conjunto de nervios cortos de conexión, denominados así porque los axones posganglionares amielínicos les otorgan un aspecto algo más oscuro que los nervios preganglionares mielínicos de conexión (véase fig. 20-2A).

Además de inervar los ganglios de la cadena simpática, los axones preganglionares que gobiernan las vísceras se extienden una distancia mayor desde la médula espinal en los nervios esplácnicos para alcanzar los ganglios simpáticos que se ubican en el tórax, el abdomen y la pelvis. Entre estos **ganglios prevertebrales** se incluyen los ganglios simpáticos del plexo cardíaco, el ganglio celíaco, los ganglios mesentéricos superior e inferior, y los ganglios simpáticos del plexo pélvico. Los axones posganglionares que nacen de los ganglios prevertebrales proporcionan inervación simpática al corazón, los pulmones, el intestino, el páncreas, el hígado, la vejiga y los órganos reproductores (muchos de estos órganos también reciben cierta inervación posganglionar de neuronas de los ganglios de la cadena simpática). Por último, un subgrupo de fibras preganglionares torácicas de los nervios esplácnicos inerva la médula suprarrenal, que por lo general se considera un ganglio simpático modificado para una función endocrina específica: la liberación de catecolaminas en la circulación para aumentar una respuesta simpática difusa al estrés. En resumen, los axones simpáticos contribuyen prácticamente con todos los nervios periféricos, y llevan inervación a una gama enorme de estructuras diana (véase cuadro 2-1).

No obstante la memorable perogrullada de Cannon de que la actividad simpática prepara al animal para "la lucha o la huida", la división simpática del sistema motor visceral se encuentra tónicamente activa para mantener la función diana simpática en niveles apropiados cualquiera sean las circunstancias. Tampoco se debe considerar que el sistema simpático responde de forma todo o nada; muchos reflejos simpáticos específicos operan de forma más o menos independiente, como podría esperarse a partir de la necesidad obvia de controlar específicamente distintas funciones orgánicas (p. ej., el corazón durante el ejercicio, la vejiga en la micción y los órganos reproductores durante el coito, como se describe en secciones posteriores).

División parasimpática del sistema motor visceral

A diferencia de lo que se observa con la división simpática, la eferencia preganglionar desde el sistema nervioso central hasta los ganglios de la división parasimpática nace en neuronas cuya contribución está limitada al tronco del encéfalo y la porción sacra de la médula espinal (véase fig. 20-1). La inervación pregangionar craneal que nace en el tronco del encéfalo, que es análoga a la eferencia simpática preganglionar desde la médula espinal, comprende el **núcleo de Edinger-Westphal** en el mesencéfalo (que inerva el ganglio ciliar a través del nervio oculomotor y media el diámetro pupilar en respuesta a la luz; véase cap. 11), los **núcleos salivales superior** e **inferior** en la protuberancia y el bulbo raquídeo (que inervan las glándulas salivales y lagrimales, que median la secreción salival y la producción de lágrimas), una división motora visceral del **núcleo ambiguo** en el bulbo raquídeo y el **núcleo motor dorsal del nervio vago**, que también se encuentra en el bulbo raquídeo. La porción más dorsal del núcleo motor dorsal del nervio vago gobierna fundamentalmente la secreción glandular a través de los ganglios parasimpáticos localizados en las vísceras de tórax y el abdomen, mientras que la porción más ventral del núcleo controla las respuestas motoras del corazón, los pulmones y el intestino producidas por el nervio vago (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca y constricción bronquiolar). Las neuronas de la porción ventrolateral del núcleo ambiguo también proporcionan una fuente importante de inervación cardioinhibidora a los ganglios cardíacos a través del nervio vago. Además, otras neuronas preganglionares del núcleo ambiguo inervan los ganglios parasimpáticos en las glándulas salivales submandibulares y el mediastino (una división diferente del núcleo ambiguo proporciona inervación branquiomotora al músculo estriado de faringe y laringe). En la figura 20-3A y B se muestra la localización de los núcleos parasimpáticos del tronco del encéfalo.

La inervación preganglionar sacra nace en neuronas de la sustancia gris lateral de los segmentos sacros de la médula espinal, que se localizan en una posición muy similar a la de las neuronas preganglionares simpáticas en la columna intermediolateral de la médula torácica (fig. 20-3C, D). Los axones de estas neuronas se encuentran en los nervios esplácnicos para inervar los ganglios parasimpáticos del tercio inferior del colon, el recto, la vejiga y los órganos reproductores.

Los **ganglios parasimpáticos** inervados por eferencias preganglionares desde los niveles craneal y sacro se encuentran en los órganos terminales que

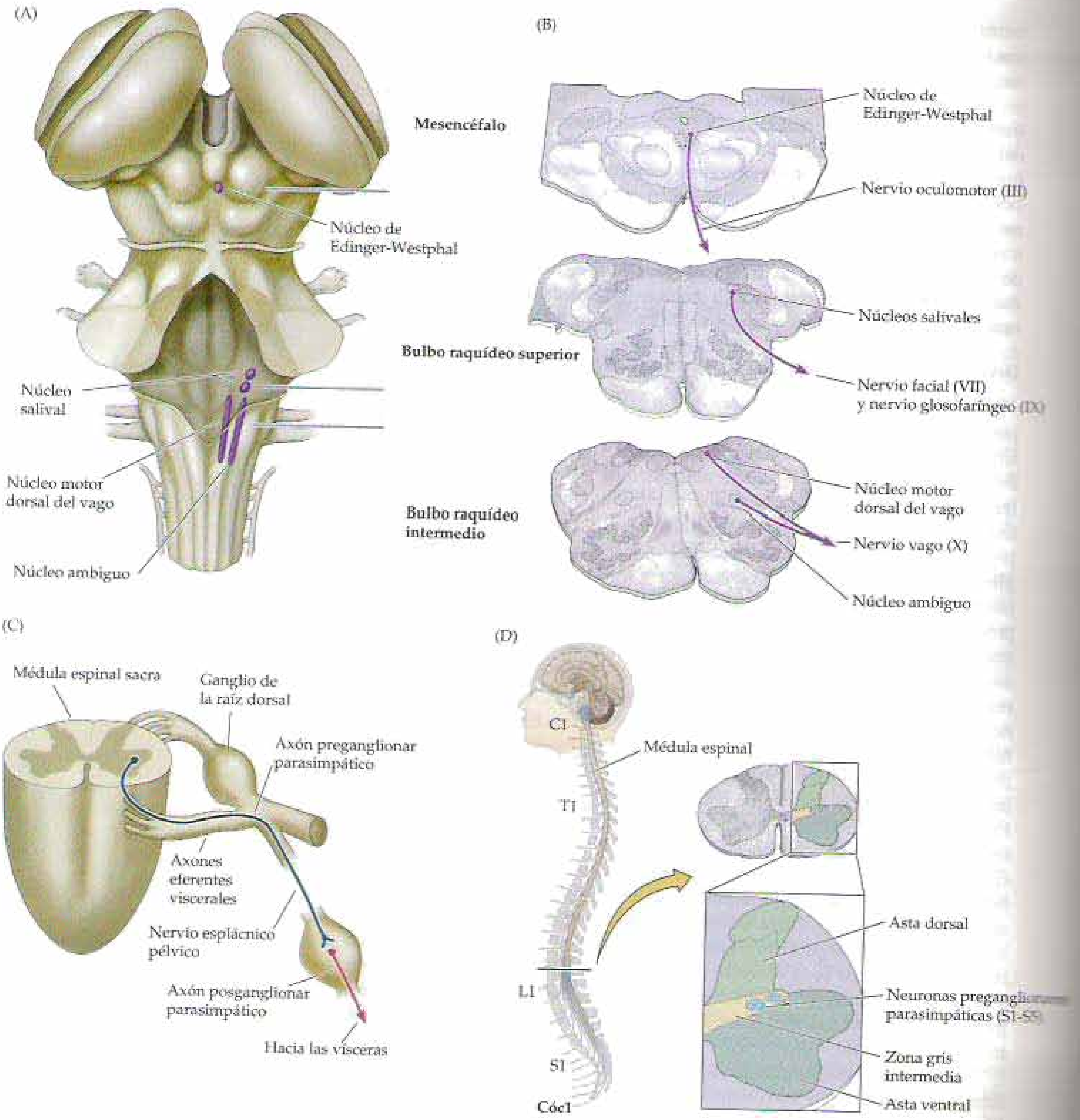

(A)
Núcleo de
Edinger-Westphal
Núcleo
salival
Núcleo motor
dorsal del vago
Núcleo ambiguo
(B)
Mesencéfalo
Núcleo de
Edinger-Westphal
Nervio oculomotor (III)
Núcleos salivales
Bulbo raquídeo superior
Nervio facial (VII)
y nervio glosofaríngeo (IX)
Bulbo raquídeo
intermedio
Núcleo motor
dorsal del vago
Nervio vago (X)
Núcleo ambiguo
(C)
Médula espinal sacra
Ganglio de
la raíz dorsal
Axón preganglionar
parasimpático
Axones
eferentes
viscerales
Nervio esplácnico
pélvico
Axón posganglionar
parasimpático
Hacia las vísceras
(D)
C1
Médula espinal
T1
L1
S1
Cóc1
Asta dorsal
Neuronas pregangli
parasimpáticas (S1-S5)
Zona gris
intermedia
Asta ventral

Fig. 20-3. Organización de la eferencia preganglionar hacia los ganglios parasimpáticos. **A.** Vista dorsal del tronco del encéfalo que muestra la localización de los núcleos de la porción craneal de la división parasimpática del sistema motor visceral. **B.** Corte transversal del tronco del encéfalo en los niveles relevantes (indicados por líneas horizontales en **A**) que muestran la localización de estos núcleos parasimpáticos. **C.** *Características principales* de los preganglionares parasimpáticos en los segmentos sacros de la médula espinal. **D.** Corte transversal de la médula espinal sacra que muestra la localización de las neuronas preganglionares sacras.

inervan o cerca de ellos. De esta forma difieren de las estructuras diana ganglionares del sistema simpático (recuérdese que tanto la cadena paravertebral como los ganglios prevertebrales se localizan relativamente alejados de los órganos diana; véase fig. 20-1). Una diferencia anatómica importante entre los ganglios simpáticos y parasimpáticos a nivel celular es que las células ganglionares simpáticas suelen tener arborizaciones dendríticas extensas y, como podría esperarse de esta disposición, están inervadas por gran cantidad de fibras preganglionares. Las células ganglionares parasimpáticas tienen pocas dendritas o ninguna y, en consecuencia, cada una de ellas está inervada sólo por uno o algunos axones preganglionares (véase recuadro B del cap. 22).

La función global del sistema parasimpático, como lo demostraron Gaskell, Langley y después Cannon, por lo general es opuesta a la del sistema simpático, y sirve para aumentar los recursos metabólicos y de otro tipo durante los períodos en que las circunstancias del animal le permiten "descansar y digerir". Al contrario de las funciones simpáticas mencionadas antes, la actividad del sistema parasimpático contrae las pupilas, disminuye la frecuencia cardíaca y aumenta la actividad peristáltica del intestino. A la vez, la disminución de la actividad del sistema simpático permite que se dilaten los vasos sanguíneos de la piel y el intestino, se relajen los músculos piloerectores y disminuya la producción de catecolaminas desde la médula suprarrenal.

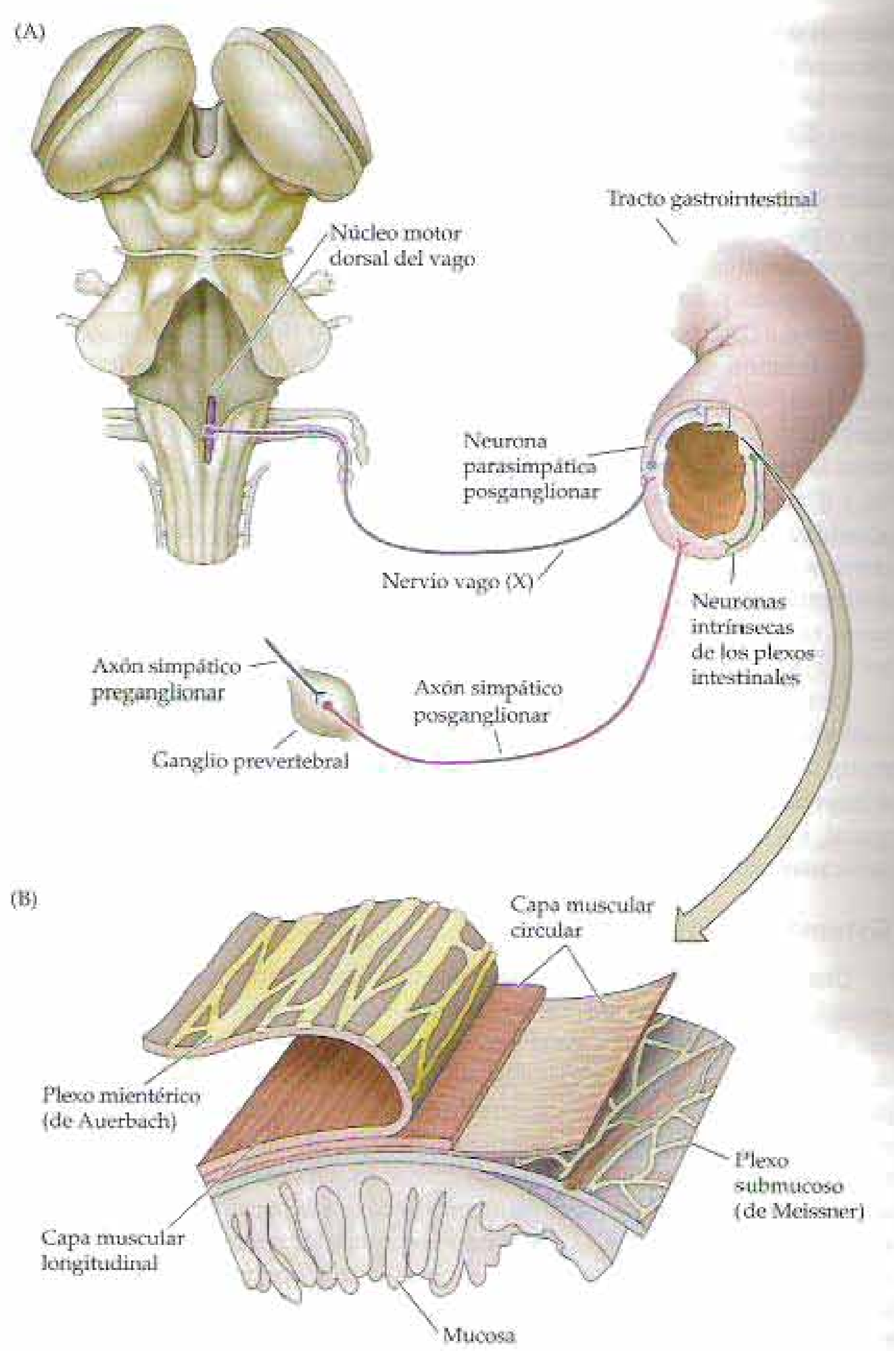
Aunque la mayoría de los órganos (como lo afirmó Gaskell) recibe inervación *tanto* de la división simpática *como* de la parasimpática del sistema motor visceral, algunos sólo la reciben de la primera. Entre estas estructuras diana excepcionales se incluyen las glándulas sudoríparas, la médula suprarrenal, los músculos piloerectores de la piel y la mayoría de los vasos sanguíneos arteriales (véase cuadro 20-1).

Sistema nervioso entérico

Una gran cantidad de neuronas se asocia específicamente con el tracto gastrointestinal para controlar sus numerosas funciones; en realidad, se afirma que hay más neuronas en el intestino humano que en la totalidad de la médula espinal. Como ya señalamos, la actividad del intestino está modulada por las divisiones simpática y parasimpática del sistema motor visceral. Sin embargo, también posee un sistema extenso de células nerviosas en su pared (al igual que sus órganos accesorios, como el páncreas y la vesícula) que no se ajustan claramente a las divisiones simpática o parasimpática del sistema motor visceral (fig. 20-4A). En grado sorprendente, estas neuronas y los plexos entéricos complejos en los que se encuentran operan de modo más o menos independiente según sus propias reglas reflejas; en consecuencia, muchas funciones intestinales continúan perfectamente sin la supervisión simpática o parasimpática (p. ej., el peristaltismo se desarrolla en segmentos intestinales aislados in vitro). Por lo tanto, la mayoría de los investigadores prefiere clasificar al sistema nervioso entérico como un componente separado del sistema motor visceral.

Entre las neuronas de la pared intestinal se incluyen las neuronas sensitivas locales y las de proyección central que controlan las condiciones mecánicas y químicas del intestino, las neuronas de circuito local que integran esta información, y las neuronas motoras que influyen en la actividad de los músculos lisos de la pared del intestino y en las secreciones glandulares (p. ej., de enzimas digestivas, moco, ácido gástrico y bilis). Esta disposición compleja de las células nerviosas intrínseca al intestino se organiza en: 1) el plexo

Fig. 20-4. Organización del componente entérico del sistema motor visceral. **A.** Inervación simpática y parasimpática del sistema nervioso entérico, y las neuronas intrínsecas del intestino. **B.** Organización detallada de los plexos de células nerviosas en la pared intestinal. Las neuronas del plexo submucoso (plexo de Meissner) están vinculadas con los aspectos secretorios de la función intestinal, y el plexo mientérico (plexo de Auerbach) con sus aspectos motores (p. ej., peristaltismo).


(A)
Núcleo motor dorsal del vago
Tracto gastrointestinal
Neurona parasimpática posganglionar
Nervio vago (X)
Neuronas intrínsecas de los plexos intestinales
Axón simpático preganglionar
Axón simpático posganglionar
Ganglio prevertebral
(B)
Capa muscular circular
Plexo mientérico (de Auerbach)
Plexo submucoso (de Meissner)
Capa muscular longitudinal
Mucosa

mientérico (o de Auerbach), vinculado específicamente con la regulación de la musculatura intestinal, y 2) el plexo submucoso (o de Meissner), que se localiza, como su nombre lo indica, justo por debajo de las membranas mucosas del intestino y está vinculado con el control mecánico y la secreción glandular (fig. 20-4B).

Como ya mencionamos, las neuronas parasimpáticas preganglionares que influyen en el intestino se encuentran fundamentalmente en el núcleo motor dorsal del nervio vago en el tronco del encéfalo y en la zona gris intermedia de los segmentos medulares sacros. La inervación simpática preganglionar que modula la acción de los plexos intestinales deriva de la médula toracolumbar, sobre todo a través de los ganglios celíaco y mesentéricos superior e inferior.

Componentes sensitivos del sistema motor visceral

Si bien el centro de esta unidad es el "movimiento y su control central", también es importante comprender los orígenes de la información sensitiva visceral y el medio por el cual esta aferencia se integra en el sistema nervioso central. En términos generales, la actividad aferente que se origina en las vísceras cumple dos funciones importantes: 1) proporciona aferencias de retroalimentación a los reflejos locales que modulan la actividad motora visceral momento a momento en el interior de los órganos individuales y 2) sirve para informar a los centros integradores superiores de los patrones más complejos de estimulación que pueden señalar condiciones amenazantes o requerir la coordinación de actividades motoras viscerales, somáticas viscerales, neuroendocrinas y conductuales más difusas (fig. 20-5). El **núcleo del tracto solitario** en el bulbo raquídeo es la estructura central del encéfalo que recibe la información sensitiva visceral y la distribuye en concordancia para cumplir ambos propósitos.

Las fibras aferentes que proporcionan estas aferencias sensitivas viscerales se originan en los cuerpos celulares que se ubican en los ganglios de las raíces dorsales (como se observa con las modalidades somatosensitivas; véanse caps. 8 y 9) y los ganglios sensitivos asociados con los nervios craneales glosofaríngeo y vago. Sin embargo, hay muchas menos neuronas sensitivas viscerales (en una proporción de alrededor de 1 en 10) en comparación con las neuronas mecanosensitivas que inervan la piel y las estructuras somáticas más profundas. Esta escasez relativa de inervación sensitiva visceral periférica explica en parte por qué la mayor parte de las sensaciones viscerales es difusa y difícil de localizar con precisión.

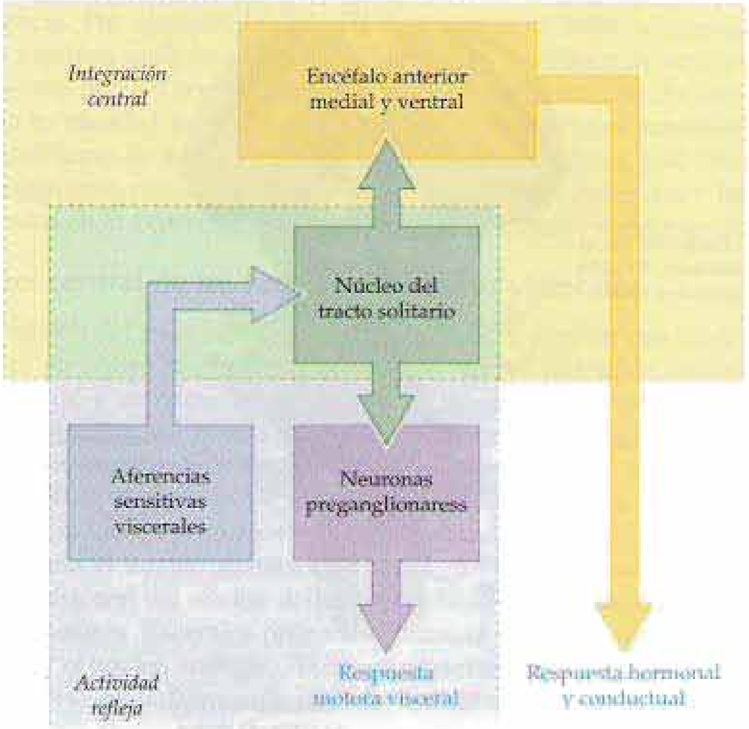

Integración central
Encéfalo anterior medial y ventral
Núcleo del tracto solitario
Aferencias sensitivas viscerales
Neuronas preganglionaress
Actividad refleja
Respuesta motora visceral
Respuesta hormonal y conductual

Fig. 20-5. Distribución de la información sensitiva visceral por el núcleo del tracto solitario para producir respuestas reflejas locales o respuestas hormonales y conductuales más complejas por medio de la integración en el interior de una red autónoma central. Como se muestra en la figura 20-7, los centros del encéfalo anterior también proporcionan aferencias a los sistemas efectores motores viscerales en el tronco del encéfalo y la médula espinal.

Las neuronas sensitivas viscerales espinales en los ganglios de las raíces dorsales envían axones periféricamente, a través de nervios simpáticos, que terminan en especializaciones receptoras sensitivas como las terminaciones nerviosas sensibles a la presión o el estiramiento (en las paredes del corazón, la vejiga y el tracto gastrointestinal); terminaciones que inervan células quimiosensitivas especializadas (células sensibles al oxígeno en los cuerpos carotídeos) o terminaciones nociceptivas que responden al estiramiento nocivo, la isquemia o la presencia de sustancias químicas irritantes. Las prolongaciones axónicas centrales de estas neuronas de los ganglios de las raíces dorsales terminan en neuronas de segundo orden e interneuronas locales en el asta dorsal y las regiones grises intermedias de la médula espinal. Algunos axones sensitivos viscerales primarios terminan cerca del asta lateral, donde se localizan las neuronas preganglionares de las divisiones simpática y parasimpática; estas terminaciones median la actividad refleja visceral de una forma que no difiere de los reflejos motores somáticos segmentarios descritos en el capítulo 15.

En el asta dorsal muchas de las neuronas de segundo orden que reciben aferencias sensitivas viscerales son en realidad neuronas del sistema anterolateral, que también reciben aferencias nociceptivas, mecanosensitivas crudas o ambas desde fuentes más superficiales (véase capítulo 9). Como se describió en el recuadro A del capítulo 9, éste es un medio por el cual las sensaciones viscerales dolorosas pueden ser "referidas" a territorios somáticos más superficiales. Los axones de estas neuronas sensitivas viscerales de segundo orden se disponen rostralmente en la sustancia blanca ventrolateral de la médula espinal y en el sector lateral del tronco del encéfalo y terminan por alcanzar el complejo ventral posterior del tálamo. Sin embargo, los axones de otras neuronas sensitivas viscerales de segundo orden culminan antes de alcanzar el tálamo; la estructura diana principal de estos axones es el núcleo del tracto solitario (fig. 20-6). Otras estructuras diana en el tronco del encéfalo de

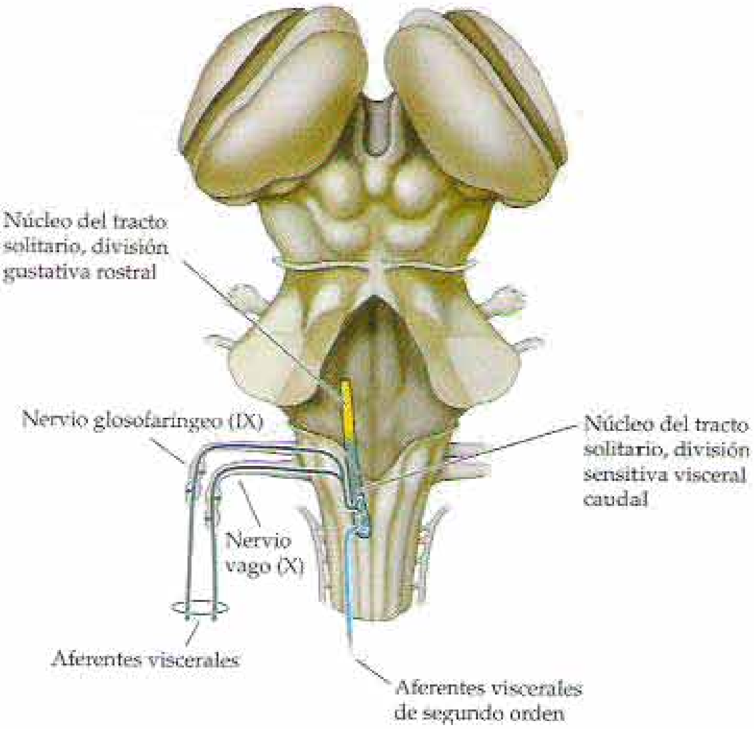

Núcleo del tracto solitario, división gustativa rostral
Nervio glosofaríngeo (IX)
Núcleo del tracto solitario, división sensitiva visceral caudal
Nervio vago (X)
Aferentes viscerales
Aferentes viscerales de segundo orden

Fig. 20-6. Organización de las aferencias sensitivas hacia el sistema motor visceral. La información aferente desde los nervios craneales relevante para la sensibilidad visceral (al igual que la información aferente que asciende desde la médula espinal, que no se muestra aquí) converge sobre la división caudal del núcleo del tracto solitario (la división rostral es un relevo gustativo; véase cap. 14).

las neuronas viscerales de segundo orden son los centros motores viscerales en la **formación reticular** del bulbo (véase recuadro A del cap. 16).

En la última década, quedó claro que la información sensitiva visceral, sobre todo los axones relacionados con sensaciones viscerales dolorosas, también asciende al sistema nervioso central por otra vía espinal. Las neuronas de segundo orden cuyos cuerpos celulares se localizan cerca del conducto central de la médula espinal envían sus axones a través de los cordones posteriores para terminar en los núcleos de las columnas dorsales, donde las neuronas de tercer orden transmiten señales nociceptivas viscerales hacia el tálamo ventral posterior. Aunque la resistencia de esta vía para el dolor visceral en los cordones posteriores complica el punto de vista simplista de la vía de cordón posterior-lemnisco medial como proyección mecanosensitiva discriminativa y el sistema anterolateral como vía para el dolor, la evidencia empírica y clínica creciente destaca la imporancia de esta vía del dolor recién descubierta en los cordones posteriores en la transmisión central de la nocicepción visceral (véase recuadro B en cap. 9).

Además de estos aferentes viscerales espinales, las aferencias sensitivas viscerales generales desde los órganos torácicos y abdominales superiores, así como de las vísceras de cabeza y cuello, entran en el tronco del encéfalo directamente a través de los nervios craneales glosofaríngeo y vago (véase fig. 20-6). Estos aferentes viscerales del glosofaríngeo y el vago también terminan en el núcleo del tracto solitario. Como se describe en la próxima sección, este núcleo integra una amplia gama de información sensitiva visceral y transmite esta información de forma directa (e indirecta) a los núcleos motores viscerales relevantes, la formación reticular del tronco del encéfalo y varias regiones clave en el encéfalo anterior medial y ventral que coordinan la actividad motora visceral (véase fig. 20-5).

Por último, a diferencia del sistema somatosensitivo (donde casi todas las señales sensitivas tienen acceso al procesamiento consciente), las fibras sensitivas relacionadas con las vísceras sólo transmiten información limitada a la conciencia. Por ejemplo, la mayoría de nosotros no tiene conciencia alguna de los cambios sutiles en la resistencia vascular periférica que elevan o reducen nuestra presión arterial media, aunque esta información aferente visceral secreta es esencial para el funcionamiento de los reflejos autonómicos y el mantenimiento de la homeostasis. En condiciones típicas, sólo entran en el reconocimiento consciente las sensaciones viscerales dolorosas y las señales integradas en la experiencia y la expresión emocional (véase cap. 28).

Control central de las funciones motoras viscerales

El núcleo del tracto solitario –en particular, la porción caudal de este núcleo– es un centro integrador clave para el control reflejo de la función motora visceral y un relevo importante de la información sensitiva visceral hacia otros núcleos del tronco del encéfalo y estructuras del encéfalo anterior (fig. 20-7; véase también fig. 20-5). La porción rostral de este núcleo, según se describe en el capítulo 14, es un relevo gustativo que recibe aferencias de aferentes gustativos primarios (nervios craneales VII, IX y X) y envía proyecciones hacia el núcleo gustativo en el tálamo ventral posterior. La porción sensitiva visceral del núcleo del tracto solitario proporciona aferencias a los núcleos motores viscerales primarios, como el núcleo motor dorsal del nervio vago y el núcleo ambiguo. También proyecta hacia los centros autónomos "premotores" en la formación reticular bulbar y hacia los centros integrado-

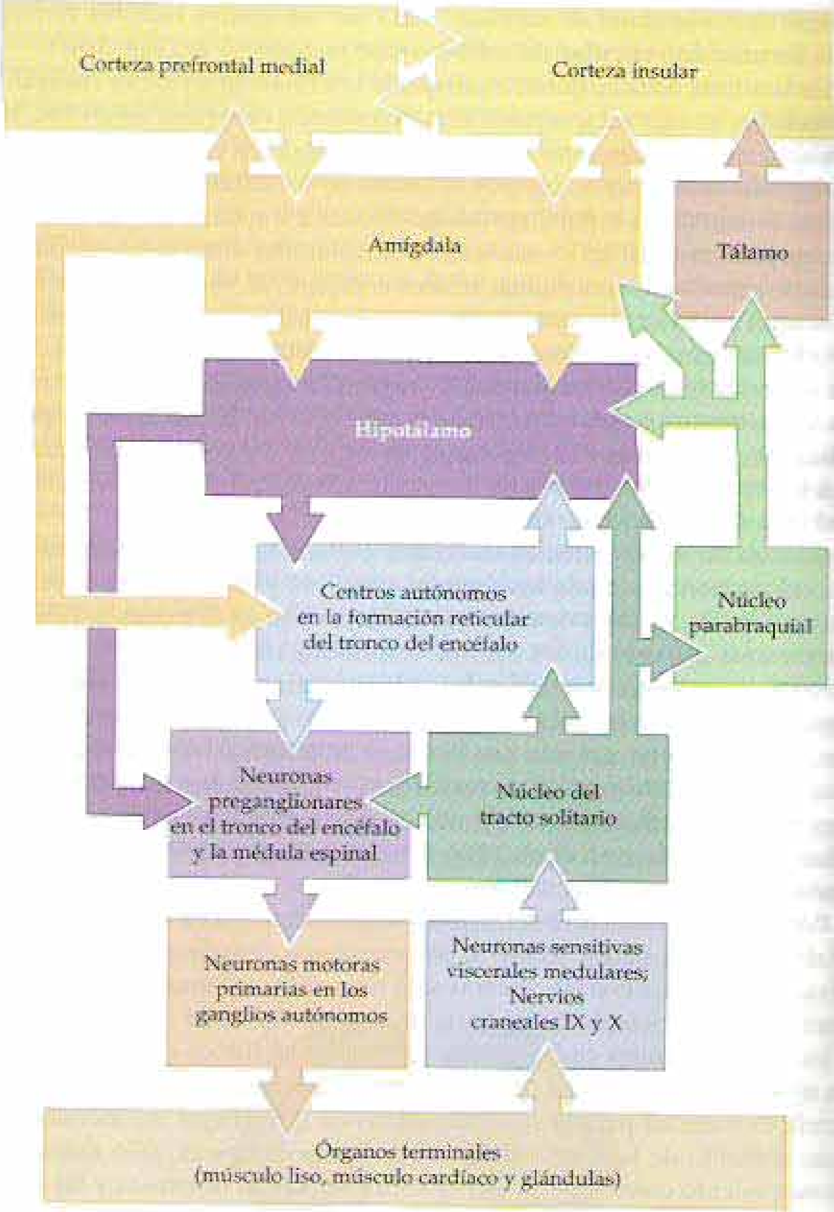

Corteza prefrontal medial
Corteza insular
Amígdala
Tálamo
Hipotálamo
Centros autónomos en la formación reticular del tronco del encéfalo
Núcleo parabraquial
Neuronas preganglionares en el tronco del encéfalo y la médula espinal
Núcleo del tracto solitario
Neuronas motoras primarias en los ganglios autónomos
Neuronas sensitivas viscerales medulares; Nervios craneales IX y X
Órganos terminales (músculo liso, músculo cardíaco y glándulas)

Fig. 20-7. Red autónoma central para el control de la función motora visceral. Aspectos generales de las conexiones en el interior de la red autónoma central. La distribución de la información sensitiva visceral en el interior de esta red se muestra del lado derecho de la figura y la generación de los comandos motores viscerales del lado izquierdo. Sin embargo, las interconexiones extensas entre los centros autónomos en el encéfalo anterior (p. ej., entre la amígdala y las regiones corticales asociadas o el hipotálamo) no permiten un análisis estricto de esta red en ramas aferente y eferente. El hipotálamo es una estructura clave de esta red que integra las aferencias sensitivas viscerales y las señales motoras viscerales de orden superior (véase recuadro A).

res superiores en la amígdala (específicamente, el grupo central de núcleos amigdalinos; véase recuadro B en cap. 28) y el hipotálamo (véase recuadro A y más adelante). Además, el núcleo del tracto solitario se proyecta hacia el **núcleo parabraquial** (denominado así porque envuelve el pedúnculo cerebeloso superior, que también se conoce por su nombre en latín, *brachium conjuntivum*). Por su parte, el núcleo parabraquial proporciona relevos sensitivos viscerales adicionales hacia el hipotálamo, la amígdala, el tálamo y la corteza prefrontal medial e insular (véase fig. 20-7; para mayor claridad, se omiten las proyecciones corticales del núcleo parabraquial).

Aunque podría afirmarse que la corteza insular posterior funciona como área sensitiva visceral primaria y la corteza prefrontal medial como área motora visceral primaria, es más útil destacar las interacciones entre estas áreas corticales y las estructuras subcorticales relacionadas; en conjunto, constitu-

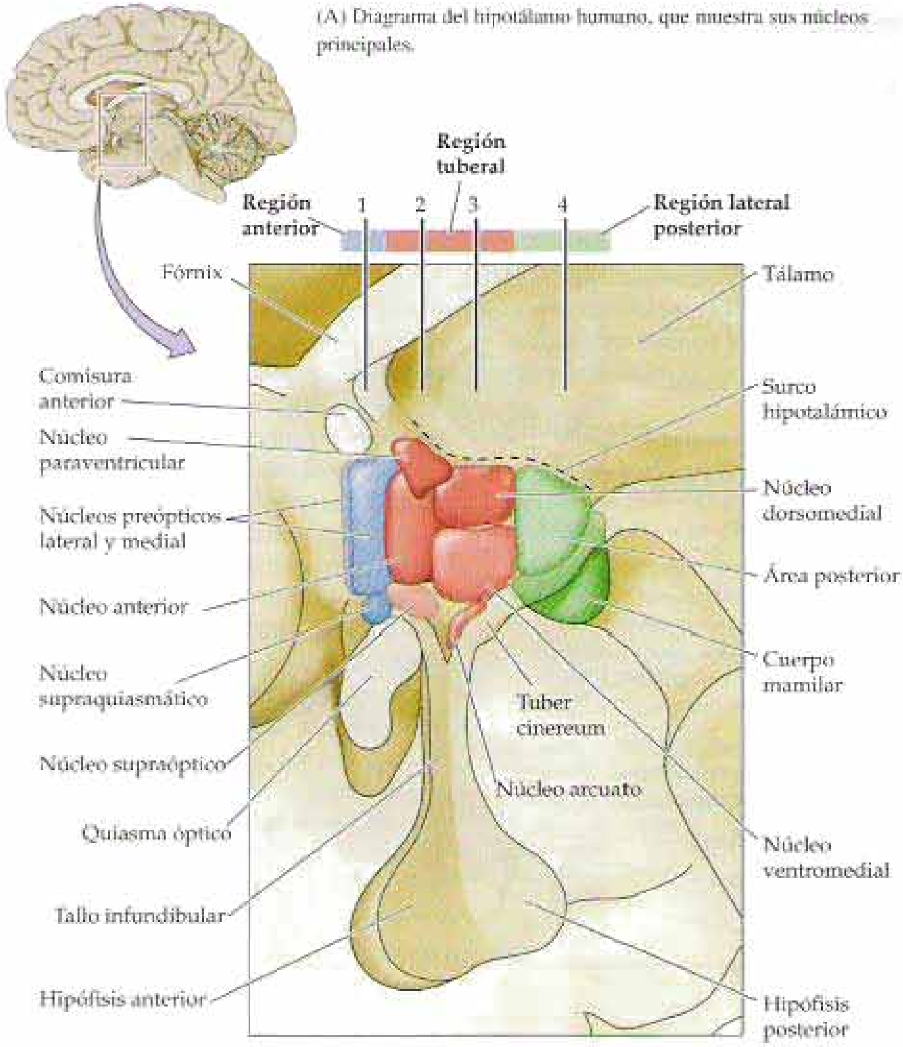
Recuadro A

El hipotálamo

El hipotálamo se localiza en la base del encéfalo anterior, limitado por el quiasma óptico rostralmente y el tegmento mesencefálico hacia la región caudal. El hipotálamo forma el piso y las paredes laterales del tercer ventrículo y se continúa a través del tallo infundibular con la hipófisis posterior, como se muestra en la figura A. Dada su posición central en el encéfalo y su proximidad con la hipófisis, no sorprende que el hipotálamo integre la información proveniente del encéfalo anterior, el tronco del encéfalo, la médula espinal y distintas neuronas quimiosensitivas intrínsecas.

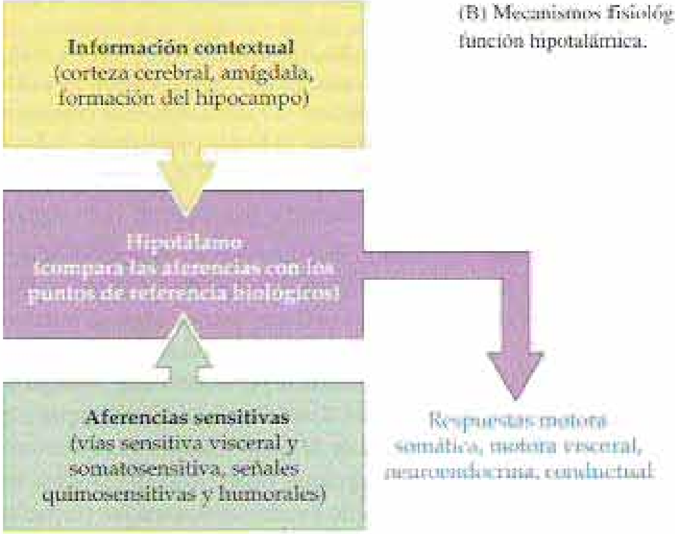
Lo sorprendente en relación con esta estructura es la notable diversidad de funciones homeostáticas gobernadas por esta región relativamente pequeña del encéfalo anterior. Las diversas actividades en las que se conoce al menos parcialmente la participación del hipotálamo son: el *control del flujo sanguíneo* (al promover adaptaciones del volumen minuto, el tono vasomotor, la osmolaridad sanguínea y la depuración renal, y al motivar la ingestión de líquidos y el consumo de sal); la *regulación del metabolismo energético* (mediante el control de la glucemia y la regulación de la conducta alimentaria, las funciones digestivas, el índice metabólico y la temperatura); la regulación de la actividad reproductora (al influir en la identidad de género, la orientación sexual y el comportamiento de apareamiento, y, en las mujeres, al controlar los ciclos menstruales, el embarazo y la lactancia); y la *coordinación de las respuestas en condiciones de amenaza* (al controlar la liberación de las hormonas del estrés, modular el equilibrio entre el tono simpático y el parasimpático e influir en la distribución regional del flujo sanguíneo).

A pesar del gran alcance del control hipotalámico, los componentes indivi-



(A) Diagrama del hipotálamo humano, que muestra sus núcleos principales.

Región tuberal
Región anterior
1
2
3
4
Región lateral posterior
Fórnix
Tálamo
Comisura anterior
Núcleo paraventricular
Surco hipotalámico
Núcleos preópticos lateral y medial
Núcleo dorsomedial
Área posterior
Núcleo anterior
Núcleo supraquiasmático
Cuerpo mamilar
Tuber cinereum
Núcleo supraóptico
Núcleo arcuato
Quiasma óptico
Núcleo ventromedial
Tallo infundibular
Hipófisis anterior
Hipófisis posterior



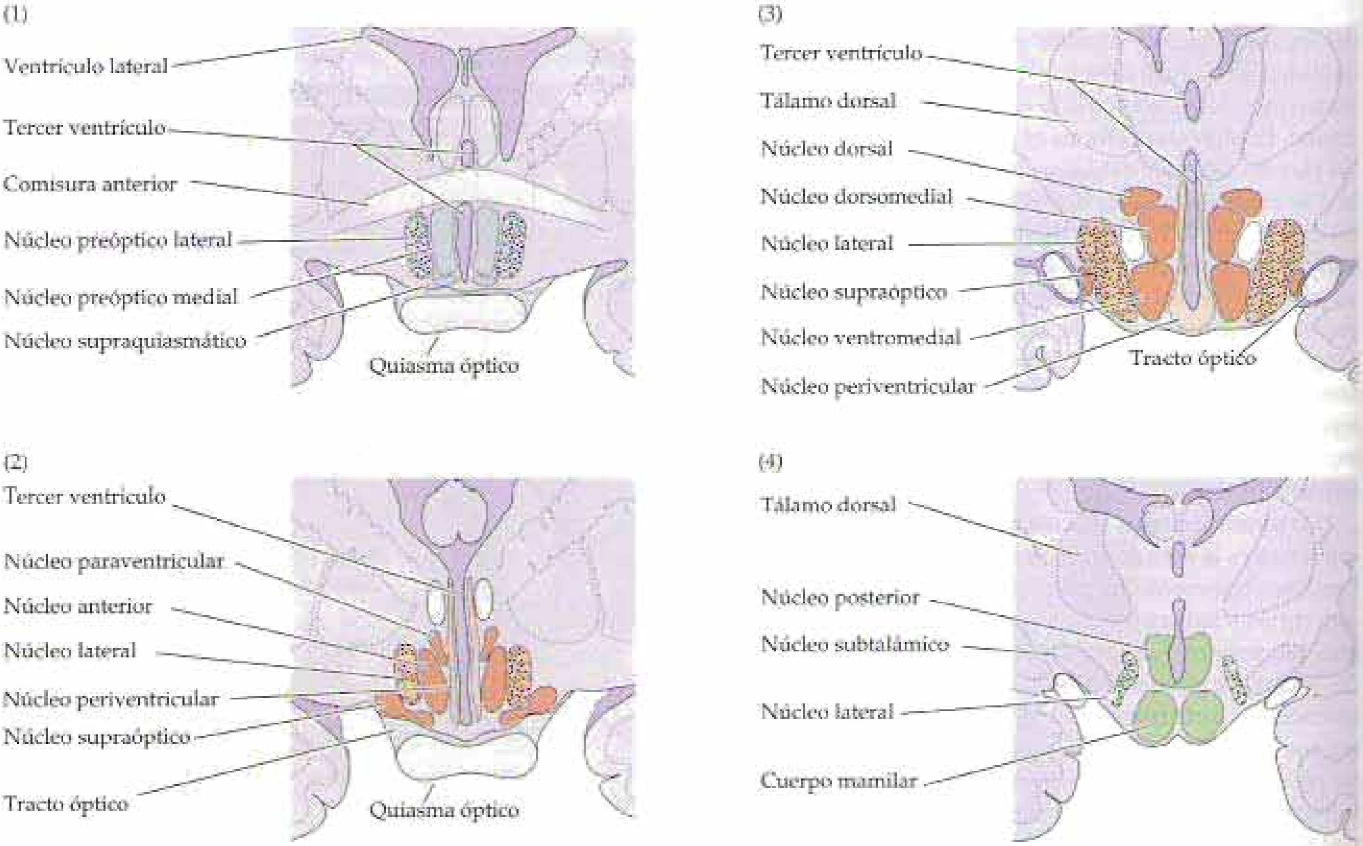
(B) Mecanismos fisiológicos que subyacen a la función hipotalámica.

Información contextual
(corteza cerebral, amígdala, formación del hipocampo)
Hipotálamo
(compara las aferencias con los puntos de referencia biológicos)
Aferencias sensitivas
(vías sensitiva visceral y somatosensitiva, señales quimosensitivas y humorales)
Respuestas motora somática, motora visceral, neuroendocrina, conductual

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

El hipotálamo


(1)
Ventrículo lateral
Tercer ventrículo
Comisura anterior
Núcleo preóptico lateral
Núcleo preóptico medial
Núcleo supraquiasmático
Quiasma óptico
(3)
Tercer ventrículo
Tálamo dorsal
Núcleo dorsal
Núcleo dorsomedial
Núcleo lateral
Núcleo supraóptico
Núcleo ventromedial
Núcleo periventricular
Tracto óptico
(2)
Tercer ventrículo
Núcleo paraventricular
Núcleo anterior
Núcleo lateral
Núcleo periventricular
Núcleo supraóptico
Tracto óptico
Quiasma óptico
(4)
Tálamo dorsal
Núcleo posterior
Núcleo subtalámico
Núcleo lateral
Cuerpo mamilar

(C) Cortes coronales a través del hipotálamo humano (véase fig. A para la localización de las secciones 1-4). La codificación en color de los núcleos muestra las dos dimensiones por las que se dividen los núcleos hipotalámicos (véase texto). El azul, el rojo y el verde muestran los núcleos en las regiones anterior, tuberal y posterior, respectivamente. El sombreado relativo de estos colores ilustra las tres zonas mediolaterales; el sombreado más claro representa los núcleos en la zona periventricular, mientras que las sombras más oscuras representan los núcleos de la zona medial. Los núcleos de la zona lateral están punteados. 1) Corte a través de la región anterior que muestra los núcleos preópticos y supraquiasmáticos. 2) Región tuberal rostral. 3) Región tuberal caudal. 4) Corte a través de la región posterior que muestra los cuerpos mamilares.

duales del hipotálamo utilizan mecanismos fisiológicos similares para ejercer su influencia sobre estas funciones variadas (fig. B). Por lo tanto, los circuitos hipotalámicos reciben información sensitiva y contextual, la comparan con los puntos de referencia biológicos y activan los sistemas efectores motor visceral, neuroendocrino y motor somático relevantes que restablecen la homeostasis, producen respuestas conductuales apropiadas o ambos.

Al igual que el tálamo suprayacente –consecuente con el alcance de las funciones hipotalámicas– el hipotálamo comprende gran cantidad de núcleos distintos, cada uno con su patrón específico de conexiones y funciones. Los núcleos, la mayoría de los cuales tiene interconexiones intrincadas, se pueden agrupar en tres regiones longitudinales denominadas *periventricular*, *medial* y *lateral*. También se pueden agrupar a lo largo de la dimensión anteroposterior, y los grupos están formados por los núcleos de las regiones *anterior* (o preóptica), *tuberal* y *posterior* (fig. C). El grupo periventricular anterior contiene al núcleo supraquiasmático, que recibe aferencias retinianas directas e impulsa los ritmos circadianos (véase cap. 27). Las neuronas más dispersas de la región periventricular (localizadas a lo largo de la pared del tercer ventrículo) elaboran péptidos conocidos como factores liberadores o inhibidores que controlan la secreción de distintas hormonas por la hipófisis anterior. Los axones de estas neuronas se proyectan hacia la eminencia mediana, región en la unión del hipotálamo y el tallo hipofisario, donde los péptidos se secretan en la circulación portal que irriga la hipófisis anterior.

Entre los núcleos de la región intermedia-tuberal ("tuberal" se refiere al *tuber cinereum*, nombre anatómico dado a la porción intermedia de la superficie inferior del hipotálamo) se incluyen los núcleos paraventricular y supraóptico, que contienen las neuronas neurosecretoras cuyos axones se extienden en la hipófisis posterior. Con una estimulación apropiada, estas neuronas secretan oxitocina o vasopresina (hormona antidiurética) directamente en el torrente sanguíneo. Otras neuronas del núcleo paraventricular se proyectan hacia núcleos autónomos en la formación reticular, y a neuronas preganglionares de las divisiones simpática y parasimpática en el tronco del encéfalo y la médula espinal: se piensa que estas células ejercen el control hipotalámico sobre el sistema motor visceral. El núcleo paraventricular recibe aferencias de otras zonas hipotalámicas, que por su parte se relacionan con la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala y otras estructuras centrales capaces de influir en la función motora visceral.

También en la región del hipotálamo se encuentran los núcleos dorsomediales y ventromediales, que participan en la conducta alimentaria, reproductora y parental, la termorregulación y el equilibrio acuoso. Estos núcleos reciben aferencias de estructuras del sistema límbico, y de núcleos sensitivos viscerales en el tronco del encéfalo (p. ej., el núcleo del tracto solitario).

Por último, la región lateral del hipotálamo es en realidad una continuación rostral de la formación reticular del mesencéfalo (véase recuadro A en cap. 16). Por lo tanto, las neuronas de la región lateral no están agrupadas en núcleos, sino que están dispersas entre las fibras del haz del encéfalo anterior medial, que pasa a través del hipotálamo lateral. Estas células controlan el despertar conductual y los desvíos de la atención, sobre todo en cuanto se relacionan con las actividades reproductoras.

En resumen, el hipotálamo regula una gama enorme de actividades fisiológicas y conductuales, y sirve como centro controlador clave para la actividad motora visceral y para las funciones homeostáticas en general.

Bibliografía

SAPER, C. B. (1990) Hypothalamus. En *The Human Nervous System*. G. Paxinos (dir.) San Diego: Academic Press, pp. 389-414.

SWANSON, L. W. (1987) The hypothalamus. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 5: *Integrated Systems of the CNS*, parte I: *Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina*. A. Björklund and T. Hokfelt (eds.). Amsterdam: Elsevier, pp. 1-124.

SWANSON, L.W. Y P. E. SAWCHENKO (1983) Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu. Rev. Neurosci.* 6: 269-324.

yen una **red autónoma central**. Esta red explica la integración de la información sensitiva visceral con las aferencias de otras modalidades sensitivas y centros cognitivos superiores que procesan las experiencias semánticas y emocionales. Las reacciones viscerales involuntarias como el rubor en respuesta a los estímulos conscientemente embarazosos, la vasoconstricción y la palidez en respuesta al miedo, y las respuestas autónomas a situaciones sexuales son ejemplos de la actividad integrada de esta red. En realidad, la función autónoma está íntimamente relacionada con el procesamiento emocional, como se destaca en el capítulo 28.

Un componente clave de esta red autónoma central que merece consideración especial es el **hipotálamo**. Este conjunto heterogéneo de núcleos en la base del diencéfalo funciona como el centro principal para la coordinación y la expresión de la actividad motora visceral (recuadro A). La aferencia principal desde los núcleos hipotalámicos relevantes está dirigida hacia los "centros autónomos" en la formación reticular; estos centros pueden considerarse circuitos premotores dedicados que coordinan la actividad eferente de las neuronas motoras viscerales preganglionares. Ellos organizan funciones viscerales específicas como los reflejos cardíacos, los que controlan la vejiga, los relacionados con la función sexual y otros reflejos autonómicos críticos que subyacen a la respiración y los vómitos (véase recuadro A en cap. 16).

Además de estas conexiones importantes con la formación reticular, el control hipotalámico de la función motora visceral también es ejercido de forma más directa por las proyecciones hacia los núcleos de los nervios craneales que contienen neuronas preganglionares parasimpáticas, y hacia las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas de la médula espinal. No obstante, los centros autonómicos de la formación reticular y las neuronas motoras viscerales que controlan pueden funcionar de forma autónoma si una enfermedad o una lesión impidieran el gobierno del hipotálamo sobre los numerosos sistemas del organismo que mantienen la homeostasis. En la figura 20-7 se resume la organización general de este control autónomo; en el recuadro B se describen algunas manifestaciones clínicas importantes del daño de este sistema descendente; en el recuadro C se muestra la relevancia de este control central para una categoría prevalente de trastorno humano (obesidad).

Neurotransmisión en el sistema motor visceral

Las funciones de neurotransmisor del sistema motor visceral tienen importancia enorme en el ejercicio clínico, y los fármacos que actúan sobre el sistema autónomo son algunos de los más importantes en el arsenal clínico. Más aun, los transmisores autónomos desempeñaron un papel importante en la historia de los esfuerzos por conocer la función sináptica. En consecuencia, la neurotransmisión en el sistema motor visceral merece un comentario especial (véase también cap. 6).

La acetilcolina es el neurotransmisor primario de las neuronas preganglionares primarias simpáticas y parasimpáticas. Los receptores nicotínicos de las células ganglionares autónomas son canales iónicos con puerta de ligando que median el denominado PPSE rápido (muy similar a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular). Por el contrario, los receptores colinérgicos muscarínicos de las células ganglionares son miembros de la familia de receptores ligados a las proteínas G 7-transmembrana y median respuestas sinápticas más lentas (véanse caps. 6 y 7). La acción primaria de los receptores muscarínicos en las células ganglionares autónomas es cerrar los canales del K^+, volver a las neuronas más excitables y generar un PPSE prolongado. Los neuropéptidos que funcionan como coneurotransmisores en las sinapsis ganglionares actúan junto con las actividades muscarínicas. Como se describe en el capítulo 6, los neurotransmisores peptídicos también tienden a ejercer efectos de desarrollo lento y duraderos sobre las neuronas postsinápticas. Como resultado de estos dos tipos de receptores colinérgicos y de un rico repertorio de transmisores neuropeptídicos, las sinapsis ganglionares median una excitación rápida y una modulación más lenta de la actividad de las células ganglionares autónomas.

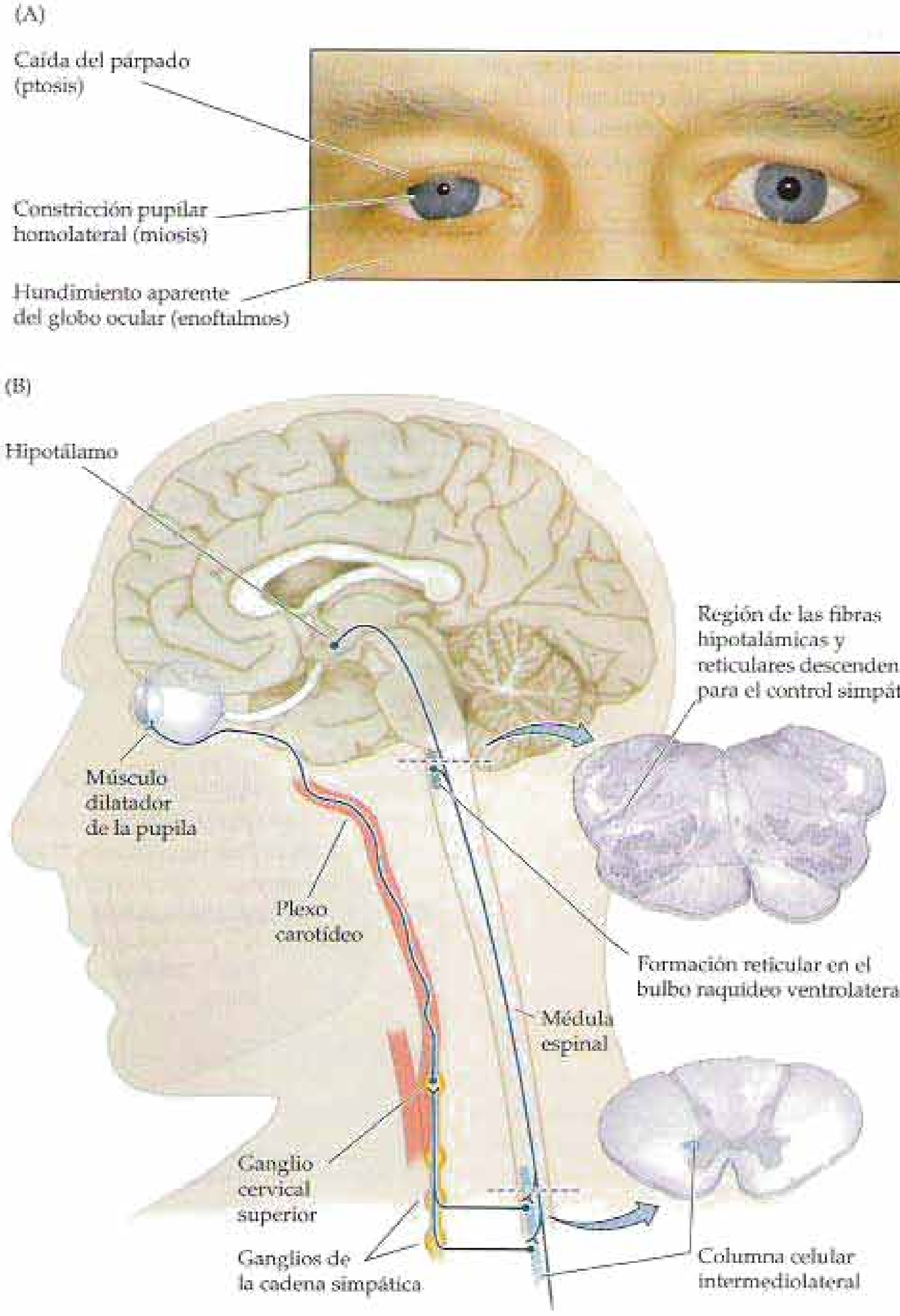
Los efectos posganglionares de las células ganglionares autónomas sobre sus estructuras diana en el músculo liso, el músculo cardíaco o las glándulas están mediados por dos neurotransmisores primarios: noradrenalina (NA) y acetilcolina (ACh). En su mayor parte las células ganglionares simpáticas liberan noradrenalina en sus estructuras diana (una excepción notable es la inervación simpática colinérgica de las glándulas sudoríparas), mientras que, en los casos típicos, las células ganglionares parasimpáticas liberan acetilcolina. Como era de esperar del

Recuadro B

Síndrome de Horner

La presentación clínica característica del daño de la vía que controla la división simpática del sistema motor visceral hacia la cabeza y el cuello se denomina síndrome de Horner, en honor del oftalmólogo suizo que describió por primera vez este cuadro clínico a mediados del siglo XIX. Las características principales, como se muestran en la figura A, son una disminución del diámetro pupilar del lado de la lesión (miosis), un párpado caído (ptosis) y el aspecto hundido del ojo afectado (enoftalmos). Los signos menos evidentes son disminución de la sudoración, aumento de la temperatura cutánea y rubor de la piel del mismo lado de la cara y el cuello.

Todos estos signos se explican por una pérdida de tono simpático debido al daño en algún lugar a lo largo de la vía que conecta los centros motores viscerales en el hipotálamo y la formación reticular con neuronas preganglionares simpáticas en la columna celular intermediolateral de la médula espinal torácica (fig. B). Las lesiones que interrumpen estas fibras a menudo respetan las vías parasimpáticas descendentes, que se localizan más medialmente en el tronco del encéfalo y son más difusas. Las estructuras diana preganglionares simpáticas afectadas por estas lesiones son las neuronas de la columna intermediolateral de los segmentos medulares T1-T3 que controlan el músculo dilatador del iris y el tono en los músculos lisos del párpado y el globo ocular, cuya parálisis conduce a miosis, ptosis y enoftalmos. Asimismo, el rubor y la disminución de la sudoración son resultado de un tono simpático disminuido, en este caso gobernado por neuronas de la columna intermediolateral en segmentos torácicos algo más bajos (~T3-T8). Por supuesto, el daño de la vía simpática descendente en el tronco


(A)
Caída del párpado (ptosis)
Constricción pupilar homolateral (miosis)
Hundimiento aparente del globo ocular (enoftalmos)
(B)
Hipotálamo
Región de las fibras hipotalámicas y reticulares descenden
para el control simpát
Músculo dilatador de la pupila
Plexo carotídeo
Formación reticular en el bulbo raquídeo ventrolatera
Médula espinal
Ganglio cervical superior
Ganglios de la cadena simpática
Columna celular intermediolateral

A. Características principales de la presentación clínica del síndrome de Horner. **B.** Diagrama de las vías simpáticas descendentes que nacen en el hipotálamo y la formación reticular que se pueden interrumpir y producir un síndrome de Horner. El daño de las neuronas preganglionares en la médula torácica superior, el ganglio cervical superior o el tronco simpático cervical también puede producir un síndrome de Horner (véase también fig. 20-1). Las líneas transversas indican el nivel de los cortes que se muestran a la derecha.

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Síndrome de Horner

del encéfalo afecta la sudoración y el tono vascular en el resto del cuerpo del lado de la lesión. Sin embargo, si el daño se encuentra en la eferencia torácica superior (como es más típico), la cadena torácica superior o el ganglio cervical superior, entonces las manifestaciones del síndrome de Horner estarán limitadas a la cabeza y el cuello. Las causas típicas en estos sitios son heridas cortantes o por armas de fuego u otras lesiones traumáticas de cabeza y cuello y tumores del vértice pulmonar, la glándula tiroides o los ganglios linfáticos cervicales.

CUADRO 20-2.

Resumen de los tipos de receptores adrenérgicos y algunos de sus efectos en las estructuras diana simpáticas

Receptor	*Tejido*	*Respuesta*
α_1	Músculo liso de vasos sanguíneos, iris, uréter, pelos, útero, vejiga	Contracción del músculo liso
	Músculo liso del intestino	Relajación del músculo liso
	Músculo cardíaco	Efecto inotrópico positivo ($\beta_1 >> \alpha_1$)
	Glándula salival	Secreción
	Tejido adiposo	Glucogenólisis, gluconeogénesis
	Glándulas sudoríparas	Secreción
	Riñón	Na^+ reabsorbido
α_2	Tejido adiposo	Inhibición de la lipólisis
	Páncreas	Inhibición de la liberación de insulina
	Músculo liso de los vasos sanguíneos	Contracción
β_1	Músculo cardíaco	Efecto inotrópico positivo; efecto cronotrópico positivo
	Tejido adiposo	Lipólisis
	Riñón	Liberación de renina
β_2	Hígado	Glucogenólisis, gluconeogénesis
	Músculo esquelético	Glucogenólisis, liberación de lactato
	Músculo liso de bronquios, útero, intestino, vasos sanguíneos	Relajación
	Páncreas	Secreción de insulina
	Glándulas salivales	Secreciones espesadas

relato anterior, estos dos neurotransmisores suelen tener efectos opuestos sobre su tejido diana: por ejemplo, contracción versus relajación del músculo liso.

Como se describe en los capítulos 6 y 7, los efectos específicos de ACh o NA están determinados por el tipo de receptor que se expresa en el tejido diana y por las vías de señalamiento distales a las que estos receptores están ligados. Por lo general las estructuras diana simpáticas periféricas tienen dos subclases de receptores noradrenérgicos en sus membranas celulares, denominados receptores α y β. Al igual que los receptores colinérgicos muscarínicos, tanto los receptores α como los β y sus subtipos pertenecen a la clase de receptor de la superficie celular acoplado a proteínas G 7-transmembrana. La distribución diferente de estos receptores en las estructuras diana simpáticas permite distintos efectos postsinápticos mediados por la noradrenalina liberada desde las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares (cuadro 20-2).

Los efectos de la acetilcolina liberada por las células ganglionares parasimpáticas sobre los músculos lisos, el músculo cardíaco y las células glandulares también varían según los subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos que se encuentran en la estructura diana periférica (cuadro 20-3). Los dos subtipos principales se conocen como receptores M1 y M2: los receptores M1 se encuentran fundamentalmente en el intestino y los M2 en el sistema cardiovascular. (Otra subclase de receptor muscarínico, M3, se presenta en los tejidos muscular liso y glandular.) Los receptores muscarínicos están acoplados a distintos mecanismos de transducción de señales intracelulares que modifican las conductancias de los canales del K^+ y el Ca^{2+}. También pueden activar la óxido nítrico sintetasa, que promueve la liberación local del NO en algunos tejidos diana parasimpáticos (p. ej., véase la sección posterior sobre control autónomo de la función sexual).

A diferencia de las respuestas relativamente restringidas generadas por la noradrenalina y la acetilcolina liberadas por las células ganglionares simpáticas y parasimpáticas, respectivamente, las neuronas del sistema nervioso entérico logran una enorme diversidad de efectos diana en virtud de muchos neurotransmisores diferentes, la mayoría de los cuales son neuropéptidos asociados con grupos celulares específicos en los plexos mientérico o submucoso mencionados antes. Los detalles de estos agentes y sus acciones se encuentran más allá del alcance de este relato introductorio.

Funciones reflejas motoras viscerales

Se podrían utilizar muchos ejemplos de funciones autónomas específicas para demostrar con mayor detalle el modo en que opera el sistema motor visceral. Los tres que señalamos aquí: control de la función cardiovascular, control de la vejiga y control de la función sexual, se eligieron fundamentalmente por su importancia en la fisiología humana y en la práctica clínica.

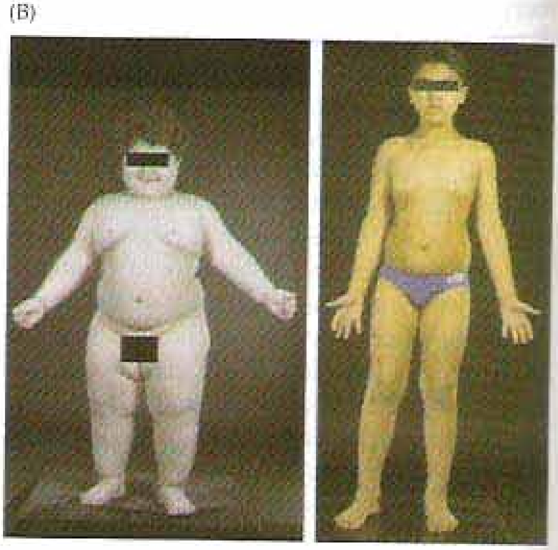
CUADRO 20-3.

Resumen de los tipos de receptores colinérgicos y algunos de sus efectos en las estructuras diana parasimpáticas

Receptor	*Tejido*	*Respuesta*
Nicotínico	La mayoría de las estructuras diana parasimpáticas (y todas las células ganglionares autónomas)	Respuesta postsináptica relativamente rápida
Muscarínico (M1)	Músculos lisos y glándulas del intestino	Contracción del músculo liso y secreción glandular (respuesta relativamente lenta)
Muscarínico (M2)	Músculo liso y cardíaco del sistema cardiovascular	Contracción del músculo liso; cierto efecto inotrópico sobre el músculo cardíaco
Muscarínico (M3)	Músculos lisos y glándulas de todas las estructuras diana	Contracción del músculo liso, secreción glandular

Recuadro C

Obesidad y encéfalo



A. Ratón noqueado de POMC (izquierda) y ratón de la misma camada de tipo salvaje (derecha). **B.** Efecto del tratamiento con leptina en un ser humano. A la edad de 3 años, el sujeto pesaba 42 kg (izquierda); a los 7 años, luego del tratamiento, el mismo niño pesaba 32 kg (derecha). (A, tomado de Yaswen y col., 1999; B, tomado de O'Rahilly y col., 2003).

La obesidad y su relación con una amplia gama de enfermedades –como diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer– se ha convertido en un problema importante de salud pública en la mayoría de los países desarrollados, sobre todo en los Estados Unidos. Aunque la firma de la obesidad es obviamente un exceso de grasa corporal, en general se considera que la causa o las causas subyacentes residen en una regulación anormal por parte de los circuitos encefálicos que controlan el apetito y la saciedad. Esto hace que la pérdida de peso sea en particular difícil para muchos individuos obesos. Por lo tanto, es esencial el conocimiento de los mecanismos del sistema nervioso central que regulan la ingestión de alimentos y el metabolismo para desarrollar estrategias eficaces para combatir este problema de salud muy grave.

El encéfalo regula el apetito y la saciedad (la sensación de plenitud que sigue a una comida) por medio de la actividad neural modulada por las señales químicas secretadas en la circulación por los tejidos adiposos que almacenan grasa en todo el cuerpo. Dado que esta asa de retroalimentación abarca algunos de los componentes centrales del sistema motor visceral, la explicamos acá junto con los mecanismos endocrinos a través de la insulina y la hormona de crecimiento. El péptido **grelina** es secretado por el estómago antes de la alimentación, presumiblemente como señal de apetito; los adipocitos (las células que concentran los lípidos en los tejidos adiposos) secretan **leptina** en la circulación luego de la alimentación, presumiblemente como señal de saciedad. Los receptores para estos péptidos están concentrados en grupos pequeños de neuronas en el hipotálamo ventrolateral y anterior (véase recuadro A), que hacen contacto con otras neuronas hipotalámicas en la región arcuata. Estas células que responden a grelina y leptina modulan la actividad de las neuronas que expresan el propéptido opiomelanocortina (POMC) y la secreción ulterior de hormona α-melanocito secretante (α-MSH), uno de los péptidos codificados por el transcripto POMC. Evidentemente esta hormona regula el apetito y la saciedad al actuar sobre receptores específicos (sobre todo el subtipo de receptor de melanocortina denominado MCR-4) que se localiza en poblaciones adicionales de neuronas del hipotálamo y el tronco del encéfalo (sobre todo las del núcleo del tracto solitario), y por mecanismos endocrinos que aún son poco conocidos.

Las interacciones de leptina, grelina, α-MSH y MCR-4 se determinaron inicialmente en modelos animales. Se identificaron dos mutaciones recesivas en ratones –los ratones obesos (*ob/ob*) y los mal llamados diabéticos (*db/db*)– sobre la base del peso corporal excesivo y la falla de la regulación de la ingestión de alimentos. Cuando se clonó cada mutación, se descubrió que el gen mutante en los ratones *ob* era el gen para leptina y el gen de los ratones db era el correspondiente para el receptor de leptina. Las mutaciones en los genes *POMC* (fig. A) y *MCR4* también conducen a la obesidad en los ratones. Los resultados de la inactivación del gen de *grelina* no son tan claros; sin embargo, en algunos estudios farmacológicos y fisiológicos se asociaron los cambios en los niveles de grelina con una alimentación alterada y pérdida de peso. Por lo tanto, ciertos ensayos en ratones permitieron proporcionar un marco de trabajo sólido para examinar los mecanismos fisiológicos que regulan la ingestión de alimentos en los seres humanos. No obstante, su relevancia para la obesidad humana mórbida siguió siendo poco clara hasta hace poco.

El análisis genético de individuos de pedigríes humanos con obesidad extrema (índices de masa corporal medidos y cocientes peso/altura) mostró mutaciones en uno o más de los genes de leptina, receptor de leptina o *MCR4*. En consecuencia, estos individuos tienen poca sensación de saciedad después de comer y por lo tanto no pueden regular la ingestión de alimentos sobre la base de señales distintas de la distensión y el dolor gástricos. Aún no se sabe de qué modo esta fisiopatología se relaciona con grados menos extremos de obesidad, pero se lo estudia intensamente debido a sus implicaciones para el control del peso normal.

El conocimiento emergente de la regulación del peso corporal por los circuitos hipotalámicos modulado por la retroalimentación proveniente de las señales hormonales de los tejidos grasos proporcionó formas nuevas de pensar en las terapias farmacológicas para el control del peso. Si bien se probó que los imitadores de la leptina en general no son eficaces, la administración de leptina en sujetos con deficiencias de esta sustancia reduce la ingestión de alimentos y la obesidad (fig. B). En la actualidad hay mucho interés en los fármacos que modulan el señalamiento de α-MSH a través de MCR-4. Si bien en el presente no hay terapia farmacológica eficaz alguna, existe la esperanza de que estos fármacos, combinados con cambios conductuales de las prácticas dietéticas, combatan con eficacia este problema de salud a menudo intratable y cada vez más frecuente.

Bibliografía

O'Rahilly, S., I. S. Farooqi, G. S. H. Yeo y
G. Challis (2003) Human obesity –lessons fr
monogenic disorders. Endocrinology 144: 375
3764.

Schwartz, M. W., S. C. Woods, D. Porte, R.
Seely y D. G. Baskin (2000) Central nervous
system control of food intake. Nature 404: 661
671.

Saper, C. B., T. C. Chou y J. K. Elmquist (2002) The need to feed: Homeostatic and hed
nic control of eating. Neuron 36: 199-211.

Regulación autonómica de la función cardiovascular

El sistema cardiovascular está sometido a una regulación refleja precisa de modo de proporcionar un aporte apropiado de sangre oxigenada a los diferentes tejidos corporales bajo una amplia gama de circunstancias. El monitoreo sensitivo de este proceso homeostático crítico implica información fundamentalmente mecánica (barosensitiva) acerca de la presión en el sistema arterial y, secundariamente, información química (quimiosensitiva) acerca de los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre. Las actividades parasimpática y simpática relevantes para el control cardiovascular están determinadas por la información que aportan estos sensores.

Los mecanorreceptores (denominados barorreceptores) se localizan en el corazón y los grandes vasos; los quimiorreceptores se encuentran fundamentalmente en los cuerpos carotídeos, que son órganos pequeños muy especializados localizados en la bifurcación de las arterias carótidas comunes (en la aorta se halla algo de tejido quimiosensitivo). Las terminaciones nerviosas de los barorreceptores son activadas por la deformación de los elementos elásticos a medida que se expanden y se contraen las paredes de los vasos. Los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y la aorta responden directamente a la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre. Ambos sistemas aferentes transmiten su estado a través del nervio vago al núcleo del tracto solitario (fig. 20-8), que envía esta información hasta el hipotálamo y los centros autónomos relevantes en la formación reticular.

La información aferente que proviene de los cambios en la presión arterial y los niveles de gases en sangre modula en forma refleja la actividad de las vías motoras viscerales relevantes y, por último, de los músculos liso y cardíaco diana, así como de otras estructuras más especializadas. Por ejemplo, una elevación en la presión arterial activa los barorreceptores que, a través de la vía que se muestra en la figura 20-8, inhiben la actividad tónica de las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal. De modo similar, el aumento de la presión estimula la actividad de las neuronas preganglio-

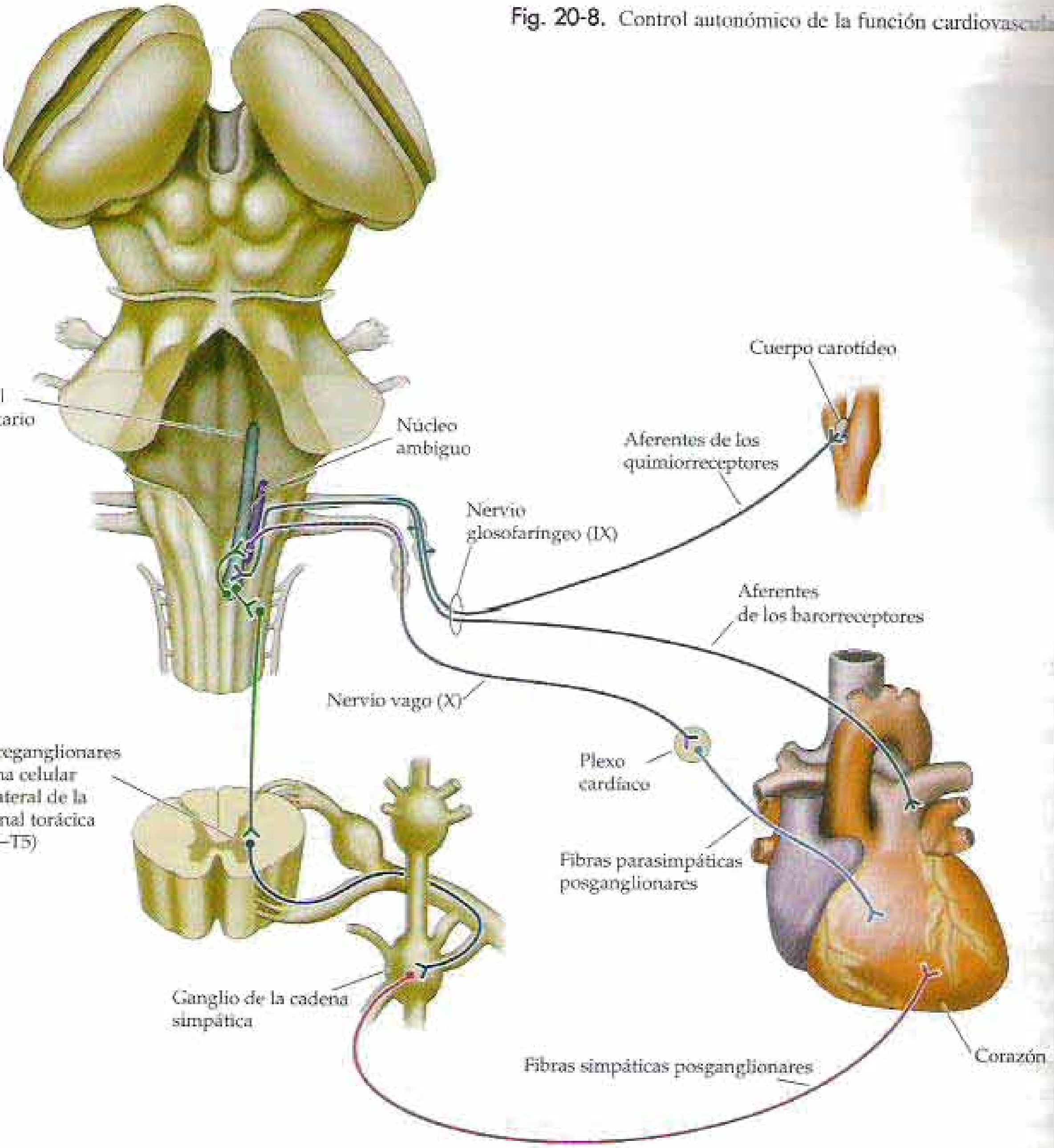


Fig. 20-8. Control autonómico de la función cardiovascular.

Cuerpo carotídeo
Núcleo del tracto solitario
Núcleo ambiguo
Aferentes de los quimiorreceptores
Nervio glosofaríngeo (IX)
Aferentes de los barorreceptores
Nervio vago (X)
Neuronas preganglionares en la columna celular intermediolateral de la médula espinal torácica superior (T1–T5)
Plexo cardíaco
Fibras parasimpáticas posganglionares
Ganglio de la cadena simpática
Corazón
Fibras simpáticas posganglionares

nares parasimpáticas en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal del vago que influyen en la frecuencia cardíaca. Los quimiorreceptores carotídeos también tienen cierta influencia, pero este impulso es menos importante que el que se origina en los barorreceptores.

Como resultado de este desplazamiento en el equilibrio de la actividad simpática y parasimpática, se reducen los efectos noradrenérgicos estimulantes de la inervación simpática posganglionar sobre el marcapasos y la musculatura cardíacos (estos efectos son estimulados por la producción reducida de catecolaminas desde la médula suprarrenal y la disminución de los efectos vasoconstrictores de la inervación simpática sobre los vasos sanguíneos periféricos). Al mismo tiempo la activación de la inervación parasimpática colinérgica del corazón disminuye la frecuencia de descarga del marcapasos cardiaco en el nódulo sinoauricular y retarda el sistema de conducción ventricular. Estas influencias parasimpáticas están mediadas por una serie extensa de ganglios parasimpáticos en el corazón y cerca de él, que liberan acetilcolina en las células del marcapasos cardíaco y las fibras de músculo cardíaco. Como resultado de esta combinación de efectos simpáticos y parasimpáticos, se reduce la frecuencia cardíaca y la eficacia de la contracción miocárdica ventricular y las arteriolas periféricas se dilatan, lo que reduce así la presión arterial.

A diferencia de esta secuencia de acontecimientos en respuesta al aumento de la presión arterial, una caída en la tensión arterial (como podría presentarse por una pérdida de sangre) tiene el efecto opuesto: inhibe la actividad parasimpática mientras aumenta la actividad simpática. Como resultado, se libera noradrenalina de las terminaciones posganglionares simpáticas, lo que aumenta la frecuencia de actividad del marcapasos cardíaco e incrementa la contractilidad cardíaca, para incrementar a su vez la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal (esto aumenta más estos y muchos otros efectos simpáticos que potencian la respuesta a esta situación amenazante). La noradrenalina liberada desde las terminaciones de las células ganglionares simpáticas también actúa sobre los músculos lisos de las arteriolas para incrementar el tono de los vasos periféricos, sobre todo los de la piel, los tejidos subcutáneos y los músculos, y desviar la sangre de estos tejidos hacia los órganos donde se necesitan con urgencia oxígeno y metabolitos para mantener la función (p. ej., encéfalo, corazón y riñones en el caso de una pérdida de sangre). Si estas respuestas simpáticas reflejas no elevan lo suficiente la presión arterial (en cuyo caso se indica que el paciente se encuentra en shock), las funciones vitales de estos órganos comienzan a fallar, a menudo de forma catastrófica.

Una circunstancia más trivial que requiere una respuesta autónoma refleja a una caída en la presión arterial es ponerse de pie. Levantarse rápidamente desde una posición en decúbito dorsal produce un desplazamiento de alrededor de 300-800 cm^3 de sangre desde el tórax y el abdomen hasta las piernas, lo que conduce a una caída brusca (de alrededor del 40%) en el volumen minuto cardíaco. La adaptación a esta caída que se desarrolla normalmente en la presión arterial (denominada *hipotensión ortostática*), debe ser rápida y eficaz, como lo demuestran los mareos que a veces se experimentan en esta situación. En realidad, algunos individuos normales pueden perder brevemente la conciencia como resultado del estancamiento de sangre en las extremidades inferiores, que es la causa habitual de mareos entre los individuos sanos que permanecen parados quietos durante períodos demasiado prolongados.

La inervación simpática del corazón proviene de las neuronas preganglionares de la columna intermediolateral de la médula espinal y se extiende más o menos desde los segmentos torácicos primero a quinto (véase cuadro 20-1). Las neuronas motoras viscerales primarias se encuentran en los ganglios paravertebrales y prevertebrales torácicos adyacentes del plexo cardíaco. Las neuronas preganglionares parasimpáticas, como ya mencionamos, están en el núcleo ambiguo y en el núcleo motor dorsal del vago, y se proyectan hacia los ganglios parasimpáticos en el corazón y los grandes vasos, y a su alrededor.

Regulación autonómica de la vejiga

La regulación autonómica de la vejiga proporciona un buen ejemplo de la interacción entre los componentes del sistema motor somático sometidos al control volitivo (nosotros obviamente tenemos un control voluntario sobre la micción), y las divisiones simpática y parasimpática del sistema motor visceral, que operan de forma involuntaria.

En la figura 20-9 se muestra la disposición de la inervación aferente y eferente de la vejiga. El control parasimpático de la musculatura vesical, cuya contracción produce la evacuación vesical, se origina en las neuronas en los segmentos medulares sacros (S2-S4) que inervan las neuronas motoras viscerales en los ganglios parasimpáticos que se encuentran en la pared vesical o cerca de ella. Los mecanorreceptores de la pared vesical aportan información

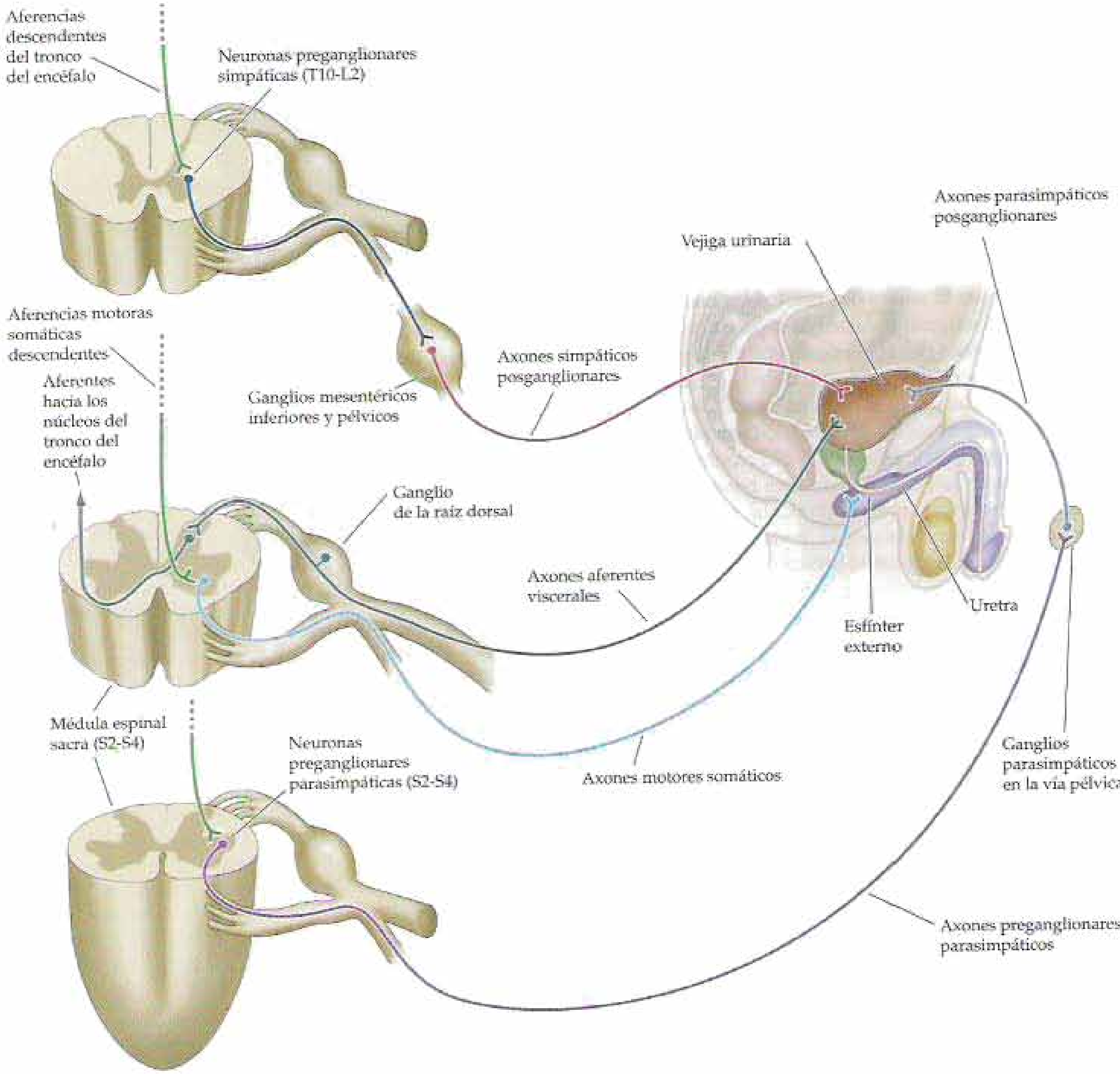

Aferencias descendentes del tronco del encéfalo
Neuronas preganglionares simpáticas (T10-L2)
Axones parasimpáticos posganglionares
Vejiga urinaria
Aferencias motoras somáticas descendentes
Aferentes hacia los núcleos del tronco del encéfalo
Axones simpáticos posganglionares
Ganglios mesentéricos inferiores y pélvicos
Ganglio de la raíz dorsal
Axones aferentes viscerales
Uretra
Esfínter externo
Médula espinal sacra (S2-S4)
Neuronas preganglionares parasimpáticas (S2-S4)
Axones motores somáticos
Ganglios parasimpáticos en la vía pélvic
Axones preganglionares parasimpáticos

Fig. 20-9. Control autonómico de la función vesical.

aferente visceral a la médula espinal y a los centros autónomos superiores en el tronco del encéfalo (sobre todo el núcleo del tracto solitario), que por su parte se proyectan hacia los distintos centros coordinadores centrales para la función vesical en la formación reticular pontina y el hipotálamo anteromedial.

La inervación simpática de la vejiga se origina en los segmentos medulares torácicos inferiores y lumbares superiores (T10-L2), y los axones preganglionares van hacia las neuronas simpáticas en el ganglio mesentérico inferior y los ganglios del plexo pélvico. Las fibras posganglionares desde estos ganglios viajan en los nervios hipogástricos y pélvicos hacia la vejiga, donde la actividad simpática hace que se cierre el esfínter uretral interno (las fibras simpáticas posganglionares también inervan los vasos sanguíneos de la vejiga y en los hombres las fibras musculares lisas de la próstata). La estimulación de esta vía en respuesta a un aumento leve en la presión vesical por la acumulación de orina cierra así el esfínter interno e inhibe la contracción de la musculatura de la pared vesical, lo que permite que la vejiga se llene. Al mismo tiempo, la distensión moderada de la vejiga inhibe la actividad parasimpática (que de otro modo contraería la vejiga y permitiría que el esfínter interno se abra). Cuando la vejiga está llena, la actividad aferente que transmite esta información centralmente aumenta el tono parasimpático y disminuye la actividad simpática, lo que hace que el músculo esfínter interno se relaje y la vejiga se contraiga. En esta circunstancia la orina se mantiene controlada por la inervación motora somática voluntaria del músculo esfínter uretral externo (véase fig. 20-9).

El control voluntario del esfínter externo está mediado por neuronas motoras α del asta ventral de los segmentos medulares sacros (S2-S4), que hacen que las fibras de músculo estriado del esfínter se contraigan. Durante el llenado vesical (y con posterioridad, hasta que las circunstancias permitan la micción) estas neuronas están activas, mantienen cerrado el esfínter externo e impiden la evacuación vesical. Durante la micción (o *evacuación*, como la denominan a menudo los médicos), esta actividad tónica está inhibida transitoriamente, lo que conduce a la relajación del músculo esfínter externo. Por lo tanto, la micción es resultado de la actividad coordinada de las neuronas parasimpáticas sacras y la inactividad transitoria de las neuronas motoras α del sistema motor voluntario.

El gobierno central de estos acontecimientos nace de la formación reticular de la protuberancia rostral, y el circuito pontino relevante se denomina centro de la micción. Se implicaron hasta otras cinco regiones centrales en la coordinación de las funciones urinarias, incluidos el locus coeruleus, el hipotálamo anteromedial, los núcleos septales y varias regiones corticales. Las regiones corticales vinculadas primariamente con el control voluntario de la función vesical son el lobulillo paracentral, la circunvolución cingular y la corteza prefrontal. Esta distribución funcional concuerda con la representación motora de la musculatura perineal en la porción medial de la corteza motora primaria (véase cap. 16) y en las funciones de planificación de los lóbulos frontales (véase cap. 25), que son igualmente pertinentes para las funciones corporales (p. ej., recordar pasar por el baño antes de realizar un viaje largo).

Es importante señalar que los pacientes parapléjicos o los que perdieron el control descendente de la médula espinal sacra, siguen mostrando regulación autónoma de la función vesical, dado que la micción se estimula en forma refleja en el nivel de la médula sacra por una distensión vesical suficiente. Lamentablemente, este reflejo no es eficiente por completo en ausencia de control motor descendente, lo que conduce a distintos problemas en los parapléjicos y otros pacientes con reducción o ausencia del control central de la función vesical. La dificultad principal es la evacuación vesical incompleta, que a menudo conduce a infecciones crónicas de las vías urinarias a partir del medio de cultivo que proporciona la orina retenida, y, por lo tanto, a la necesidad de un catéter permanente para asegurar una evacuación suficiente.

Regulación autonómica de la función sexual

En forma muy similar al control de la vejiga, las respuestas sexuales están mediadas por la actividad coordinada de la inervación simpática, parasimpática y somática. Aunque estos reflejos difieren en detalle entre hombres y mujeres, las similitudes básicas permiten considerar juntos a los dos sexos, no sólo en los seres humanos sino también en los mamíferos en general. Entre los efectos autonómicos relevantes se incluyen: 1) mediación de la dilatación vascular, que produce erección peniana o clitoridiana; 2) estimulación de las secreciones prostáticas y vaginales; 3) contracción del músculo liso del conducto deferente durante la eyaculación en los hombres o contracciones vaginales rítmicas durante el orgasmo en las mujeres y 4) contracciones de los músculos pelvianos somáticos que acompañan al orgasmo en ambos sexos.

Al igual que el tracto urinario, los órganos reproductores reciben inervación parasimpática preganglionar de la médula espinal sacra, inervación simpática preganglionar de la eferencia de los segmentos medulares torácicos inferiores y lumbares superiores, e inervación motora somática desde neuronas motoras a en el asta ventral de los segmentos medulares inferiores (fig. 20-10). La vía parasimpática sacra que controla los órganos sexuales en hombres y mujeres se origina en los segmentos sacros S2-S4 y alcanza los órganos diana a través de los nervios pélvicos. La actividad de las neuronas posganglionares en los ganglios parasimpáticos relevantes produce dilatación de las arterias penianas o clitoridianas, y una relajación correspondiente de los músculos lisos de los sinusoides venosos (cavernosos), que conduce a la expansión de los espacios sinusoidales. En consecuencia, aumenta la cantidad de sangre en el tejido, lo que conduce a una elevación brusca en la presión y una expansión de los espacios cavernosos (esto es, a la erección). El mediador de la relajación del músculo liso que conduce a la erección no es la acetilcolina (como sucede en la mayoría de las acciones parasimpáticas posganglionares), sino el óxido nítrico (véase cap. 7). El fármaco sildenafil (Viagra®), por ejemplo, estimula la actividad de la guanilato ciclasa, lo que aumenta la conversión de GTP a GMP cíclico, imitando la acción del NO en la vía del cGMP, para incrementar así la relajación de los sinusoides venosos y promover la erección en los hombres con disfunción eréctil. La actividad parasimpática también proporciona aferencias excitadoras al conducto deferente, las vesículas seminales y la próstata en los hombres, o las glándulas vaginales en las mujeres.

Por el contrario, la actividad simpática produce vasoconstricción y pérdida de erección. La vía simpática lumbar a los órganos sexuales se origina en los segmentos toracolumbares (T1-L2) y alcanza los órganos diana a través de los ganglios de la cadena simpática correspondientes, y los ganglios mesentéricos inferiores y pélvicos, como en el caso del control autonómico de la vejiga.

Los efectos aferentes de la estimulación genital se transmiten centralmente desde terminaciones somatosensitivas a través de las raíces dorsales de S2-S4, para alcanzar finalmente la corteza somatosensitiva (la excitación sexual refleja también puede desarrollarse por estimulación local, como se observa en los parapléjicos). Los efectos reflejos de esa estimulación son un aumen-

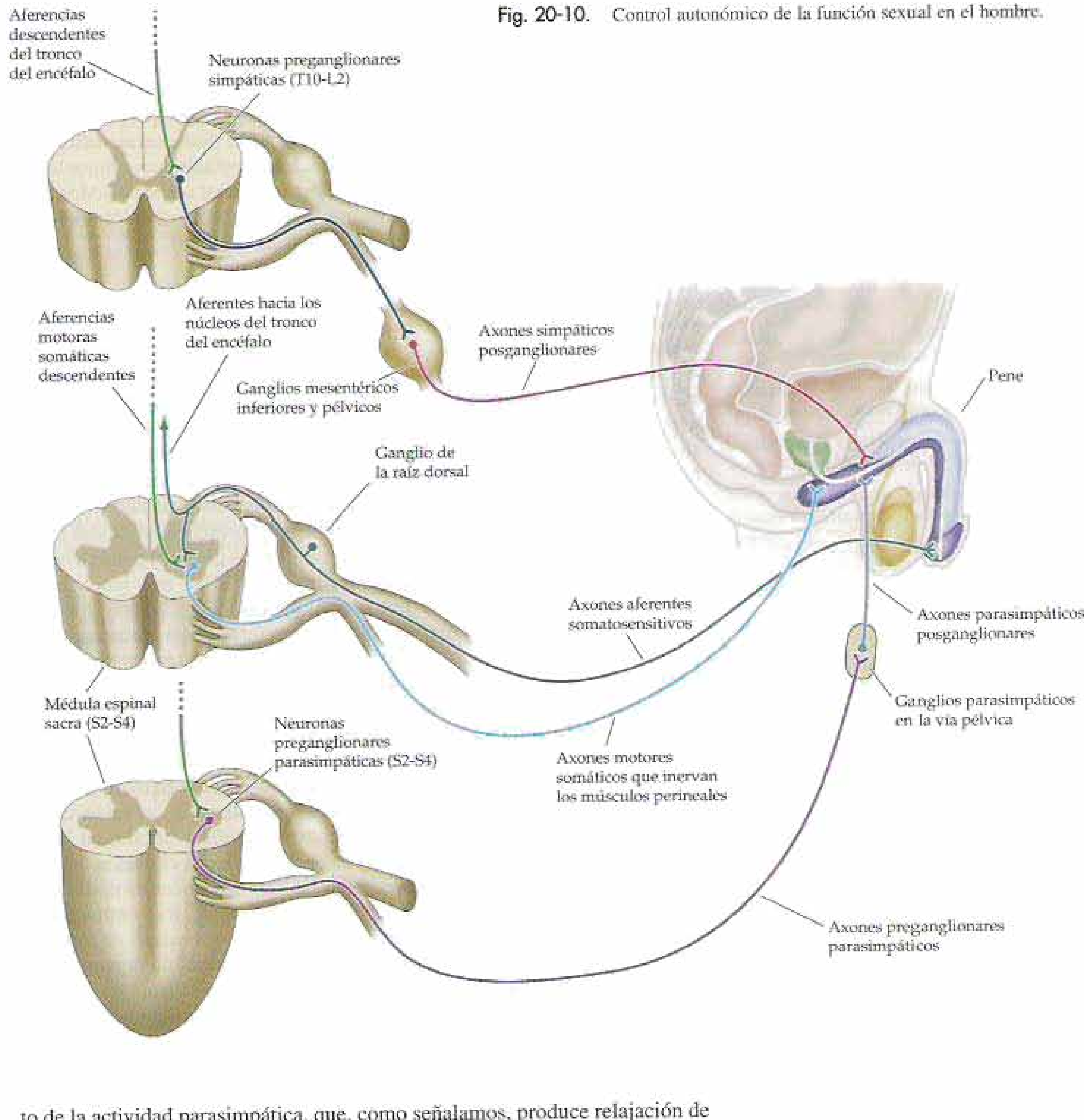

Aferencias descendentes del tronco del encéfalo
Neuronas preganglionares simpáticas (T10-L2)
Aferencias motoras somáticas descendentes
Aferentes hacia los núcleos del tronco del encéfalo
Ganglios mesentéricos inferiores y pélvicos
Axones simpáticos posganglionares
Pene
Ganglio de la raíz dorsal
Axones aferentes somatosensitivos
Axones parasimpáticos posganglionares
Ganglios parasimpáticos en la vía pélvica
Médula espinal sacra (S2-S4)
Neuronas preganglionares parasimpáticas (S2-S4)
Axones motores somáticos que inervan los músculos perineales
Axones preganglionares parasimpáticos

Fig. 20-10. Control autonómico de la función sexual en el hombre.

to de la actividad parasimpática, que, como señalamos, produce relajación de los músculos lisos en la pared de los sinusoides con la consiguiente erección.

Por último, el componente somático de la función sexual refleja se origina en neuronas motoras a en los segmentos medulares lumbares y sacros. Estas neuronas proporcionan inervación excitadora a los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos, que están activos durante la eyaculación en los hombres y median las contracciones de los músculos perineales (piso pelviano) que acompañan el orgasmo en hombres y mujeres.

Las funciones sexuales están gobernadas centralmente por las zonas anteromedial y mediotubaria del hipotálamo, que contienen distintos núcleos pertinentes al control motor visceral y el comportamiento reproductor (véase recuadro A). Aunque aún se conocen poco, estos núcleos actúan como centros integradores para las respuestas sexuales y también se cree que participan en aspectos más complejos de la sexualidad, como la preferencia sexual y la identidad de género (véase cap. 29). Los núcleos hipotalámicos relevantes reciben aferencias de varias áreas del encéfalo, incluidas, como se podría imaginar, las estructuras corticales y subcorticales vinculadas con la emoción, la recompensa hedónica y la memoria (véanse caps. 28 y 30).

Resumen

Los ganglios simpáticos y parasimpáticos, que contienen las neuronas motoras viscerales primarias que inervan los músculos lisos, el músculo cardíaco y las glándulas, están controlados por neuronas preganglionares en la médula espinal y el tronco del encéfalo. Las neuronas preganglionares simpáticas que gobiernan las células ganglionares en la división simpática del sistema motor visceral se originan en neuronas de los segmentos torácicos y lumbares superiores de la médula espinal; por el contrario, las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en el tronco del encéfalo y la médula espinal sacra. Las células ganglionares simpáticas están distribuidas en los ganglios de la cadena simpática (paravertebral) y los ganglios prevertebrales, mientras que las neuronas motoras parasimpáticas están más ampliamente distribuidas en ganglios que se ubican en el interior de los órganos que controlan o cerca de ellos. La mayoría de las estructuras diana autónomas reciben aferencias de los sistemas simpático y parasimpático, que actúan de una forma por lo general antagónica. La diversidad de las funciones autónomas se logra fundamentalmente mediante diferentes tipos de receptores para las dos clases primarias de neurotransmisores autónomos posganglionares, noradrenalina en el caso de la división simpática y acetilcolina en la división parasimpática. El sistema motor visceral está regulado por la retroalimentación sensitiva provista por las células ganglionares sensitivas de las raíces dorsales y los nervios craneales que forman conexiones reflejas locales en la médula espinal y el tronco del encéfalo, y se proyectan hacia el núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo, y por las vías descendentes desde el hipotálamo y la formación reticular del tronco del encéfalo, los centros principales de control del sistema motor visceral (y de la homeostasis en términos más generales). La importancia del control motor visceral de órganos como el corazón, la vejiga y los órganos reproductores –y los muchos medios farmacológicos para modular la función autónoma– convirtieron el control motor visceral en un tema central de la medicina clínica.

Lecturas adicionales

Revisiones

ANDERSSON, K.-E. Y G. WAGNER (1995) Physiology of penile erections. Physiol. Rev. 7 191-236.

BROWN, D. A., F. C. ABOGADIE, T. G. ALLEN, N. J. BUCKLEY, M. P. CAULFIELD, P. DELMAS, J. E. HALEY, J. A. LAMAS Y A. A. SELYANKO (1997) Muscarinic mechanisms in nerve cells. Life Sciences 60(13-14): 1137-1144.

COSTA, M. Y S. J. H. BROOKES (1994) The enteric nervous system. Am. J. Gastroenterol. 89: S129-S137.

DAMPNEY R. A. L. (1994) Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol. Rev. 74: 323-364.

GERSHON, M. D. (1981) The enteric nervous system. Annu. Rev. Neurosci. 4: 227-272.

MUNDY, A. R. (1999) Structure and function of the lower urinary tract. En Scientific Basis of Urology, A. R. Mundy, J. M. Fitzpatrick, D. E. Neal, y N. J. R. George (eds.). Oxford: Isis Medical Media Ltd., pp. 217-242.

PATTON, H. D. (1989) The autonomic nervous system. En Textbook of Physiology: Excitable Cells and Neurophysiology, vol. 1, Section VII: Emotive Responses y Internal Milieu, H. D. Patton, A. F. Fuchs, B. Hille, A. M. Scher y R. Steiner (eds.). Philadelphia: Saunders, pp. 737-758.

PRYOR, J. P. (1999) Male sexual function. En *Scientific Basis of Urology*. A. R. Mundy, J. M. Fitzpatrick, D. E. Neal y N. J. R. George (eds). Oxford: Isis Medical Media, pp. 243-255.

Artículos originales importantes

JANSEN, A. S. P., X. V. NGUYEN, V. KARPITSKIY, T. C. METTENLEITER Y A. D. LOEWY (1995) Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight or flight response. Science 270: 644-646.

LANGLEY, J. N. (1894) The arrangement of the sympathetic nervous system chiefly on observations upon pilo-erector nerves J. Physiol. (Lond.) 15: 176-244.

LANGLEY, J. N. (1905) On the reaction of nerve cells and nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. J. Physiol (Lond.) 33: 374-473.

LICHTMAN, J. W., D. PURVES Y J. W. YIP (1980) Innervation of sympathetic neurones in the guinea-pig thoracic chain. J. Physiol. 298: 285-299.

RUBIN, E. Y D. PURVES (1980) Segmental organization of sympathetic preganglionic neurons in the mammalian spinal cord. J. Comp. Neurol. 192: 163-174.

Libros

APPENZELLER, O. (1997) *The Autonomic Nervous System: An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 5ª ed. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press.

BLESSNG, W. W. (1997) The *Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York: Oxford University Press.

BRADING, A. (1999) *The Autonomic Nervous System and Its Effectors*. Oxford: Blackwell Science.

BURNSTOCK, G. Y C. H. V. HOYLE (1995) *The Autonomic Nervous System*, vol. 1: *Autonomic Neuroeffector Mechanism*. London: Harwood Academic.

CANNON, W. B. (1932) *The Wisdom of the Body*. New York: Norton.

FURNESS, J. B. Y M. COSTA (1987) *The Enteric Nervous System*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

GABELLA, G. (1976) *Structure of the Autonomic Nervous System*. London: Chapman and Hall.

LANGLEY, J. N. (1921) *The Autonomic Nervous System*. Cambridge, England: Heffer & Sons.

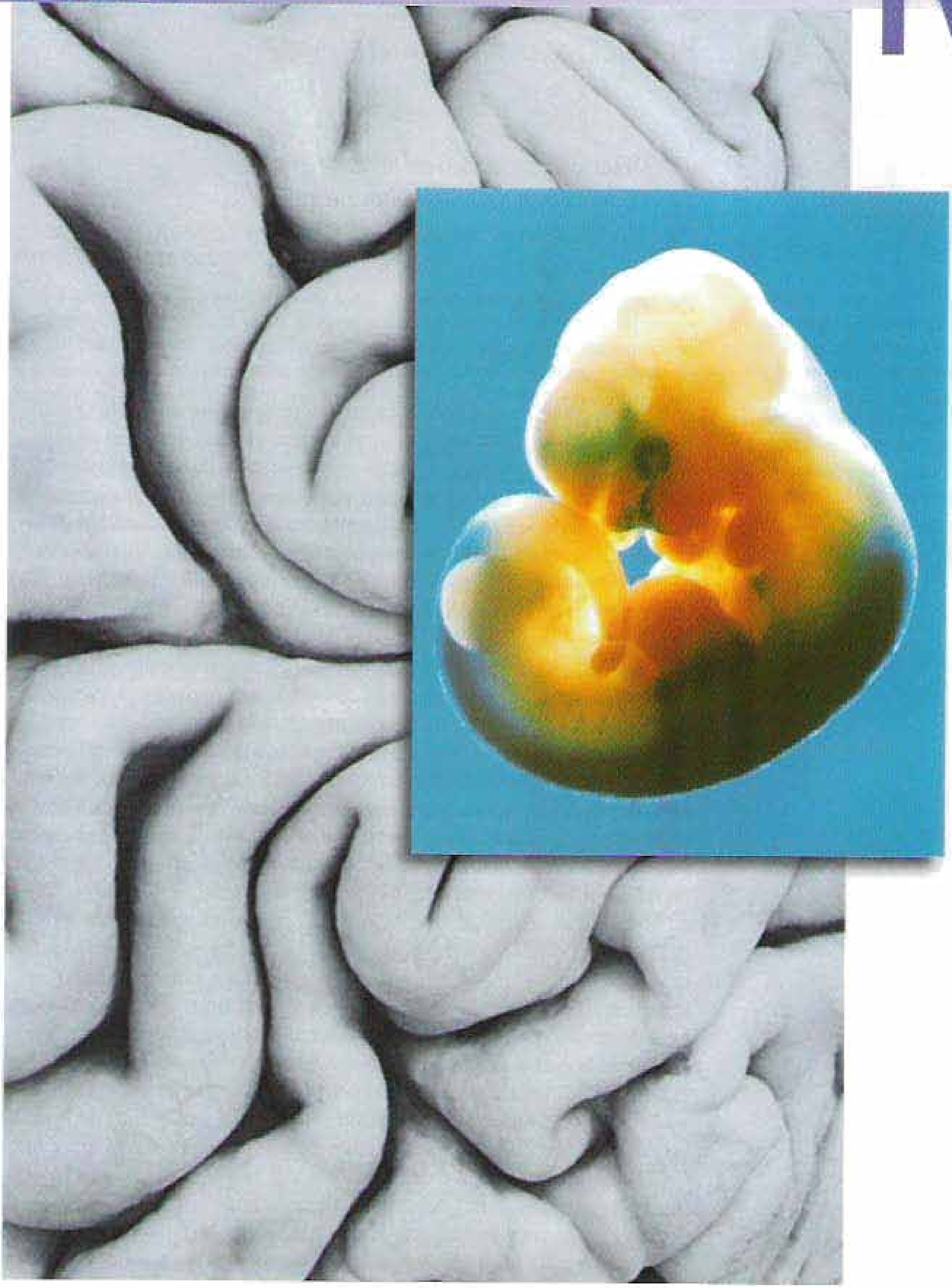
LOEWY, A. D. Y K. M. SPYER (EDS.) (1990) *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford.

PICK, J. (1970) *The Autonomic Nervous System: Morphological, Comparative, Clinical and Surgical Aspects*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company.

RANDALL, W. C. (ED.) (1984) *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford University Press.

Desarrollo encefálico en la fase temprana

IV



UNIDAD IV

EL ENCÉFALO CAMBIANTE

Embrión de mamífero en el que se marcaron por medio de un gen reportero las células en el sistema nervioso en desarrollo que responden a la molécula de señalamiento ácido retinoico. (Cortesía de Anthony-Samuel LaMantia y Elwood Linney.)

21 Desarrollo encefálico en la fase temprana

22 Construcción de los circuitos neurales

23 Modificación de los circuitos encefálicos como resultado de la experiencia

24 Plasticidad de las sinapsis y los circuitos maduros

Si bien creemos que somos la misma persona durante toda la vida, lo cierto es que el estado estructural y funcional del encéfalo cambia asombrosamente mientras vivimos. El desarrollo inicial del sistema nervioso comprende la generación y la diferenciación de las neuronas, la formación de vías axónicas y la elaboración de gran cantidad de sinapsis. Cada uno de estos acontecimientos se basa en la interacción de las señales secretadas, sus receptores y los reguladores transcripcionales, así como en las moléculas de adhesión y reconocimiento que determinan la identidad apropiada, las posiciones y las conexiones de las neuronas en desarrollo. Los circuitos que emergen de estos procesos median un conjunto cada vez más complejo de conductas. Después del nacimiento las experiencias durante la vida posnatal –y los mecanismos moleculares dependientes de la actividad que traducen la experiencia en cambios del crecimiento neuronal y la expresión de los genes– dan forma a los circuitos neurales, los repertorios conductuales relacionados y finalmente a las aptitudes cognitivas. Estos cambios son más pronunciados durante las ventanas del desarrollo de los primeros años de vida denominadas periodos críticos. Sin embargo, aun en la madurez se siguen modificando las conexiones sinápticas a medida que se adquieren habilidades y memorias nuevas, y se olvidan las más antiguas; incluso se pueden generar neuronas nuevas en ciertas regiones especializadas. Algunos de los mecanismos utilizados durante el desarrollo en fase temprana evidentemente se retienen y adaptan para mediar estos cambios continuos del encéfalo maduro.

Por último, al igual que cualquier otro sistema orgánico, el encéfalo está sometido a enfermedad y lesiones traumáticas. Algunos de estos procesos ponen en juego mecanismos de reparación; sin embargo, la capacidad de reparación o regeneración del encéfalo maduro es limitada. Enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer reflejan patologías de los procesos que normalmente contribuyen con el desarrollo neuronal y el mantenimiento y la modificación ulteriores del circuito neural.

Capítulo 21

Desarrollo encefálico en la fase temprana

Aspectos generales

La arquitectura elaborada del encéfalo adulto es producto de las instrucciones genéticas, las señales intercelulares y finalmente la interacción del recién nacido con el mundo externo. El desarrollo inicial del sistema nervioso está dominado por acontecimientos que se producen antes de la formación de sinapsis y, por lo tanto, son independientes de la actividad. Estos acontecimientos tempranos comprenden el establecimiento del sistema nervioso primordial en el embrión en fase temprana, la generación inicial de neuronas desde las células precursoras indiferenciadas, la formación de las regiones encefálicas principales y la migración de neuronas desde los sitios de generación hasta sus posiciones finales. Estos procesos preparan el escenario para la formación ulterior de las vías axónicas y las conexiones sinápticas. Cuando cualquiera de estos procesos sale mal, debido a mutación genética, enfermedad o exposición a fármacos o sustancias químicas, las consecuencias pueden ser desastrosas. En efecto, la mayoría de los defectos encefálicos congénitos son resultado de una interferencia en los mecanismos normales del desarrollo neuronal independiente de la actividad. Con el advenimiento de técnicas poderosas nuevas, se comienza a conocer la maquinaria celular y molecular que subyace a estos acontecimientos extraordinariamente complejos.

Formación inicial del sistema nervioso: gastrulación y neurulación

Mucho antes de que aparezcan los focos de células que terminarán por convertirse en el encéfalo y la médula espinal, se establece en el embrión la polaridad (anterior versus posterior, medial versus lateral) y las capas de células primitivas necesarias para la formación ulterior del sistema nervioso. En todos los embriones de vertebrados es fundamental para este marco de trabajo temprano el proceso de la **gastrulación**, la invaginación del embrión en desarrollo (que comienza como una sola lámina de células) que produce las tres capas de células primitivas o **capas germinativas**: la capa externa o **ectodermo**; la intermedia o **mesodermo**, y la interna o **endodermo** (fig. 21-1). Sobre la base de la posición del mesodermo y el endodermo que se invaginan, la gastrulación define la línea media, los ejes anteroposterior y dorsoventral de todos los embriones vertebrados.

Una consecuencia clave de la gastrulación es la formación de la **notocorda**, un cilindro definido de células mesodérmicas que se extiende a lo largo de la línea media del embrión desde medioanterior hasta posterior. La notocorda se forma a partir de una agregación de mesodermo que se invagina y se extiende hacia adentro desde una indentación superficial denominada **fosita primitiva**, que después se alarga para formar la **línea primitiva**. Como resultado de estos movimientos celulares durante la gastrulación, la notocorda llega a definir la lí-

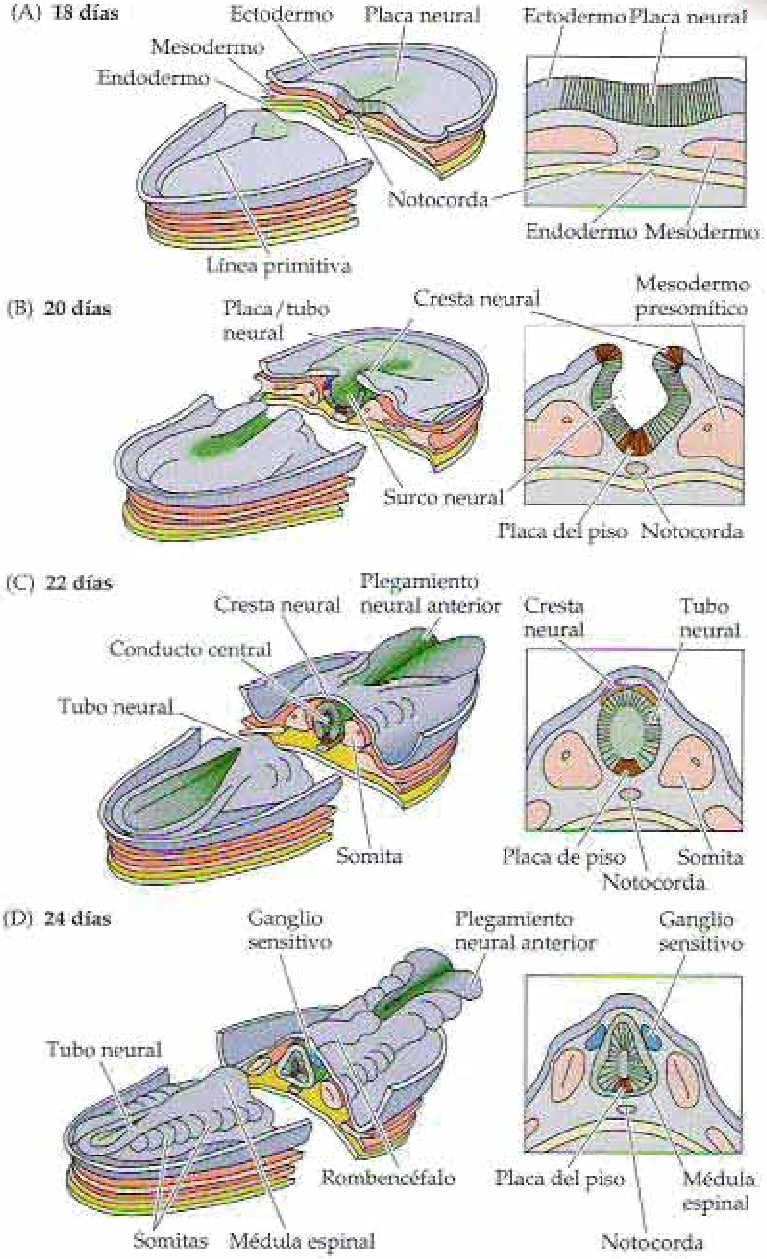

(A) 18 días
Ectodermo
Placa neural
Mesodermo
Endodermo
Notocorda
Línea primitiva
Ectodermo
Placa neural
Endodermo
Mesodermo
(B) 20 días
Placa/tubo neural
Cresta neural
Mesodermo presomítico
Surco neural
Placa del piso
Notocorda
(C) 22 días
Cresta neural
Plegamiento neural anterior
Conducto central
Tubo neural
Somita
Cresta neural
Tubo neural
Placa de piso
Notocorda
Somita
(D) 24 días
Ganglio sensitivo
Plegamiento neural anterior
Tubo neural
Rombencéfalo
Somitas
Médula espinal
Ganglio sensitivo
Placa del piso
Médula espinal
Notocorda

Fig. 21-1. *Neurulación en el embrión del mamífero.* A la izquierda están las vistas dorsales del embrión en diferentes estadios del desarrollo en fase temprana; cada vista recuadrada a la derecha es un corte transversal en la línea media a través del embrión del mismo estadio. **A.** Durante la gastrulación tardía y la neurulación temprana, la notocorda se forma por invaginación del ectodermo en la región de la línea primitiva. El ectodermo que cubre la notocorda queda definido como la placa neural. **B.** A medida que la neurulación prosigue, la placa neural comienza a plegarse en la línea media (adyacente a la notocorda), y forma el surco neural y finalmente el tubo neural. La placa neural inmediatamente por arriba de la notocorda se diferencia en la placa del piso, mientras que la cresta neural surge en los márgenes laterales de la placa neural (más alejada de la notocorda). **C.** Una vez que los bordes de la placa neural se reúnen en la línea media, el tubo neural está completo. El mesodermo adyacente al tubo se torna más grueso y se subdivide en estructuras denominadas somitas (los precursores de la musculatura axial y el esqueleto). **D.** A medida que el desarrollo continúa, el tubo neural adyacente a los somitas se convierte en la médula espinal rudimentaria, y la cresta neural da origen a los ganglios sensitivos (los elementos principales del sistema nervioso periférico). Por último, los extremos anteriores de la placa neural (plegamientos neurales anteriores) crecen juntos en la línea media y siguen expandiéndose, para dar origen finalmente al encéfalo.

nea media embrionaria y así el eje mayor de simetría de la totalidad del cuerpo. El ectodermo que se localiza inmediatamente por arriba de la notocorda, denominado **neuroectodermo**, da origen a la totalidad del sistema nervioso.

Además de especificar la topografía básica del embrión y determinar la posición del sistema nervioso, la notocorda es necesaria para la diferenciación neural ulterior (véase fig. 21-1). Así, envía **señales inductivas** al ectodermo suprayacente (junto con la fosita primitiva) que hacen que un subgrupo de células neuroectodérmicas se diferencien en células precursoras nerviosas. Durante este proceso, denominado **neurulación**, el ectodermo de la línea media que contiene estas células se hace más grueso y forma un epitelio cilíndrico denominado **placa neural**. A continuación, los márgenes laterales de la

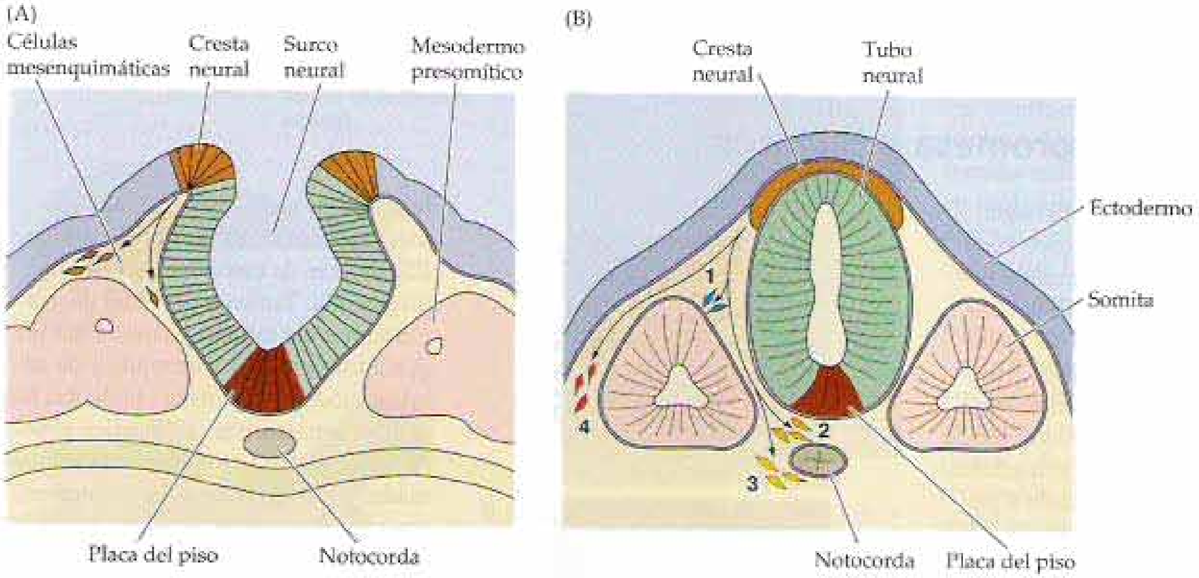


Fig. 21-2. La cresta neural. **A.** Corte transversal a través de un embrión de mamífero en desarrollo en un estadio similar al de la figura 20-1B. Las células de la cresta neural se establecen sobre la base de su posición en el límite de la epidermis y el neuroectodermo embrionarios. Las flechas indican la vía migratoria inicial de las células indiferenciadas de la cresta neural. **B.** Cuatro vías migratorias distintas conducen a la diferenciación de las células de la cresta neural en los tipos y estructuras celulares específicos. Las células que siguen los caminos marcados 1 y 2 dan origen a los ganglios sensitivos y autónomos, respectivamente. Los precursores de las células neurosecretoras suprarrenales migran a lo largo de la vía 3 y finalmente se agregan alrededor de la porción dorsal del riñón. Las células destinadas a convertirse en los tejidos no neurales (p. ej., los melanocitos) migran a lo largo de la vía 4. Cada vía permite que las células en migración interactúen con diferentes tipos de ambientes celulares, de los que reciben señales inductivas (véase fig. 21-11). (Tomado de Sanes, 1988.)

placa neural se pliegan y por último transforman la placa neural en un tubo. Este **tubo neural** finalmente da origen al encéfalo y la médula espinal.

Las células progenitoras del tubo neural se conocen como **células precursoras neurales**. Estos precursores son las **células madre neurales** en división (recuadro A) que producen más precursores, todos los cuales tienen la capacidad de dar origen a neuronas, astrocitos y células de la oligodendroglia. Por último, algunos subgrupos de estas células precursoras neurales generan **neuroblastos** que no se dividen y se diferencian en neuronas. Sin embargo, no todas las células del tubo neural son precursores neurales. Las que se encuentran en la línea media ventral del tubo neural se diferencian en una banda especial de células que parecen epiteliales y se denominan **placa del piso** (dada su proximidad a la notocorda), que proporciona señales moleculares para especificar las células de neuroblastos. La posición de la placa del piso en la línea media ventral determina la polaridad dorsoventral del tubo neural e influye además en la diferenciación de las células precursoras neurales. Las señales inductivas desde la notocorda y la placa del piso conducen a la diferenciación de las células en la porción ventral del tubo neural que finalmente dan origen a las neuronas motoras de la médula espinal y el encéfalo posterior (que se encuentran así más cerca de la línea media ventral). Las células precursoras más alejadas de la línea media ventral con el tiempo dan origen a las neuronas de relevo sensitivo en el interior de la médula espinal y el encéfalo posterior.

En el límite más dorsal del tubo neural, una tercera población de células surge en la región donde se unen los bordes de la placa neural plegada. A causa de su localización, este conjunto de precursores se denomina **cresta neural** (fig. 21-2). Las células de la cresta neural se alejan del tubo neural a través de células mesenquimáticas laxamente empaquetadas que llenan los espacios entre el tubo neural, la epidermis embrionaria y las somitas. Los subgrupos de células de la cresta neural siguen vías específicas que los exponen a señales inductivas adicionales que influyen en su diferenciación. En consecuencia, las células de la cresta neural originan una progenie variada, que comprende las neuronas y la glía de los ganglios sensitivos y motores viscerales (autónomos), las células neurosecretoras de la glándula suprarrenal y las neu-

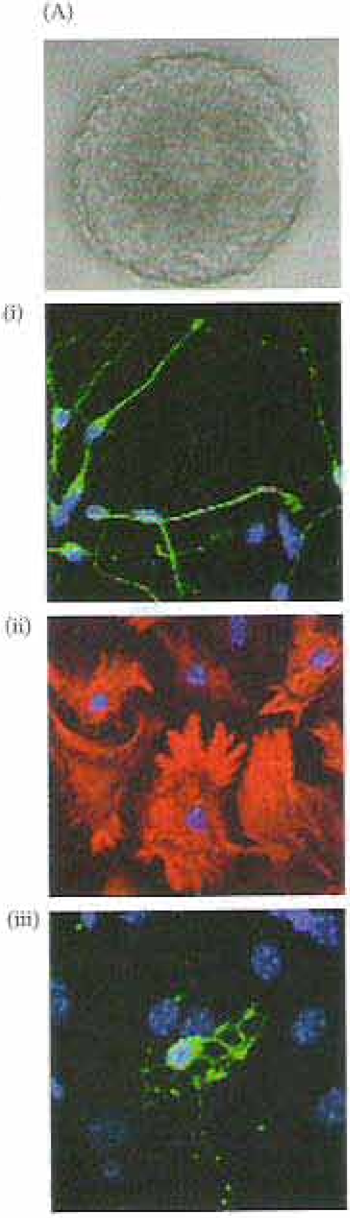
Recuadro A

Células madre: promesa y peligros

Uno de los temas de la biología más publicitados en los últimos años fue el uso de células madre como posible forma de tratamiento de distintos trastornos neurodegenerativos, como las enfermedades de Parkinson, Huntington y Alzheimer. En medio del debate social, político y ético establecido por la promesa de terapias con células madre, una cuestión que tiende a perderse es ¿qué es exactamente una célula madre?

Las células madre neurales son ejemplo de una clase más amplia de células madre denominadas células madre somáticas. Éstas se encuentran en distintos tejidos, sea en la etapa del desarrollo o en el adulto. Todas las células madre somáticas comparten dos características fundamentales: son autorrenovables y, al concluir la división y la diferenciación celular pueden dar origen a una gama completa de tipos celulares en el interior del tejido relevante.

Por lo tanto, una célula madre neural puede dar origen a otra célula madre neural o a cualquiera de las clases celulares principales halladas en los sistemas nerviosos central y periférico (neuronas inhibidoras y excitadoras, astrocitos y oligodendrocitos; fig. A). Por lo tanto, una célula madre neural es distinta de una célula progenitora que es incpaz de continuar la autorrenovación y cumple la función de dar origen sólo a una clase de progenie diferenciada. Por ejemplo, un progenitor oligodendroglial sigue dando origen a los oligodendrocitos hasta que se agota su capacidad mitótica; por el contrario, una célula madre neural puede generar más células madre y una gama completa de clases de células neurales diferenciadas, presumiblemente de forma indefinida.



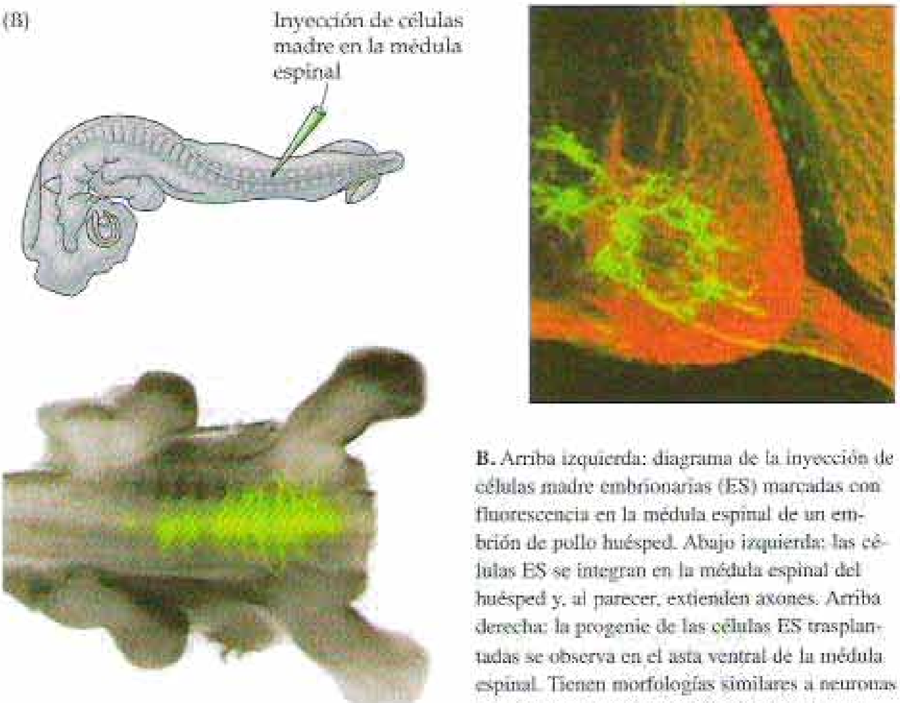
A. Arriba se muestra una sola "neuroesfera" que presenta células madre neurales clonalmente relacionadas del encéfalo anterior del adulto. Las células madre derivadas de neuroesferas pueden diferenciarse para producir i) neuronas GABAérgicas, ii) astrocitos y iii) oligodendroglia.

Las células madre neurales y en realidad todas las clases de células madre somáticas, se distinguen de las células madre embrionarias. Estas últimas (también conocidas como células ES) derivan de embriones en estadio pregástrula. También permiten una autorrenovación infinita y pueden dar origen a todos los tipos de tejido y de célula de todo el organismo, incluidas las células germinativas que pueden generar gametos (recuérdese que las células madre somáticas sólo pueden generar tipos celulares específicos del tejido). Hay algún debate acerca de la capacidad de las células madre somáticas de adoptar las propiedades de células madre embrionarias. En algunos experimentos con células madre hematopoyéticos y neurales se indicó que estas células pueden dar origen a otras apropiadamente diferenciadas en otros tejidos; sin embargo, algunos de estos experimentos no pudieron reproducirse.

La promesa terapéutica final de las células madre –neurales o de otros tipos– es su capacidad para generar tipos celulares recién diferenciadas para reemplazar a las que se pueden haber perdido debido a una enfermedad o una lesión. Estas terapias se imaginaron para algunas formas de diabetes (reemplazo de células de los islotes que secretan insulina) y ciertas enfermedades hematopoyéticas. En el sistema nervioso, las terapias con células madre se han propuesto para el reemplazo de células dopaminérgicas perdidas por enfermedad de Parkinson y para reemplazar neuronas perdidas en otros trastornos degenerativos.

Si bien es interesante, este uso proyectado de la tecnología que utiliza células madre plantea algunos peligros importantes que implican asegurar el control de la división de las células madre cuando se introducen en el tejido maduro e identificar las instrucciones moleculares apropiadas para lograr la diferenciación de la clase celular desea-

(B)



B. Arriba izquierda: diagrama de la inyección de células madre embrionarias (ES) marcadas con fluorescencia en la médula espinal de un embrión de pollo huésped. Abajo izquierda: las células ES se integran en la médula espinal del huésped y, al parecer, extienden axones. Arriba derecha: la progenie de las células ES trasplantadas se observa en el asta ventral de la médula espinal. Tienen morfologías similares a neuronas motoras, y sus axones se extienden en la raíz ventral. (Tomado de Wichterle y col., 2002.)

da. Indudablemente, este último desafío deberá cubrirse con un conocimiento más completo de los pasos de señalización y regulación transcripcionales utilizados durante el desarrollo para guiar la diferenciación de las clases neuronales relevantes en el embrión.

En la actualidad no hay un uso clínicamente validado de las células madre para aplicaciones terapéuticas humanas en el sistema nervioso. No obstante, en algunas investigaciones promisorias en ratones y otros animales de experimentación se demostró que tanto las células somáticas como las ES pueden adquirir identidades distintas si reciben instrucciones apropiadas in vitro (esto es, antes de la introducción en el huésped) y se las coloca en un entorno de sostén del huésped. Por ejemplo, las células ES que crecen en presencia de factor de crecimiento plaquetario, que desvía los progenitores hacia destinos gliales, pueden generar células de la oligodendroglía que pueden mielinizar los axones en ratas con deficiencia de mielina. Asimismo, las células ES pretratadas con ácido retinoico maduraron en neuronas motoras cuando se introdujeron en la médula espinal en desarrollo (fig. B). Si bien estos experimentos sugieren que una combinación de instrucciones apropiadas y colocación correcta puede conducir a una diferenciación apropiada, aún quedan muchos problemas por resolver antes de que la promesa de las células madre para la reparación del sistema nervioso se convierta en una realidad.

Bibliografía

Brazelton, T. R., F. M. V. Rossi, G. I. Keshet y H. M. Blau (2000) From marrow to brain: Expression of neuronal phenotypes in adult mice. Science 290: 1776-1779.

Brustle, O. y otros 7 (1999) Embryonic stem cell derived glial precursors: A source of myelinating transplants. Science 285: 754-756.

Castro, R. F., K. A. Jackson, M. A. Goodell, C. S. Robertson, H. Liu y H. D. Shine (2002) Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo. Science 297: 1299.

Mezey, E., K. J. Chandross, G. Harta, R. A. Maki y S. R. McKercher (2002) Turning blood into brain: Cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. Science 290: 1779-1782.

Seaberg, R. M. y D. van Der Kooy (2003) Stem and progenitor cells: The premature desertion of rigorous definition. TINS 26: 125-131.

Wichterle, H., I. Lieberam, J. A. Porter y T. M. Jessell (2002) Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. Cell 110: 385-397.

ronas del sistema nervioso entérico. Las células de la cresta neural también contribuyen con distintas estructuras no neurales, como células pigmentarias, cartílago y hueso, sobre todo en el rostro y el cráneo.

Base molecular de la inducción neural

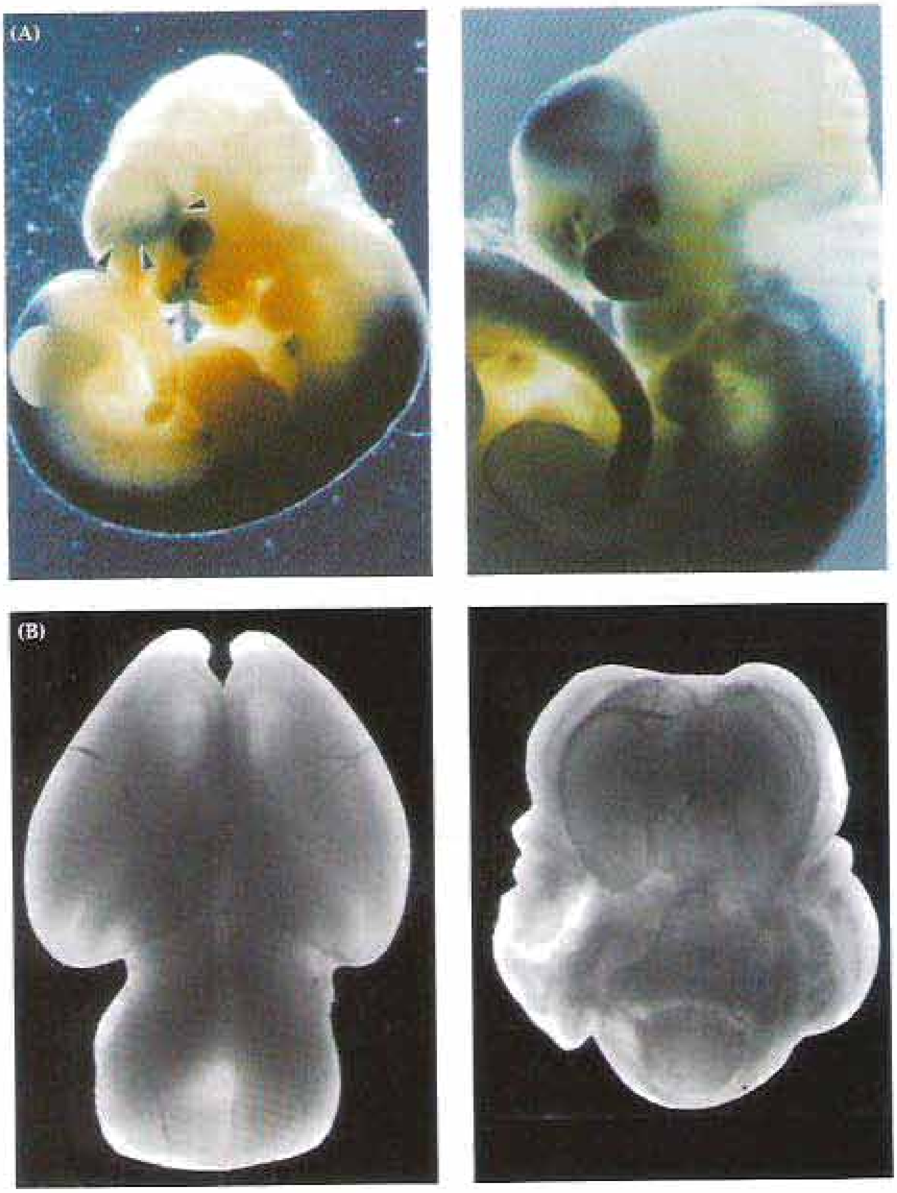
La consecuencia más importante de la gastrulación y la neurulación para el desarrollo del sistema nervioso es el surgimiento de una población de precursores neurales a partir de un subgrupo de células ectodérmicas. Por medio

Recuadro B

Ácido retinoico: teratógeno y señal inductiva

A comienzos de la década de 1930 los investigadores observaron que la deficiencia de la vitamina A durante la gestación en los animales conducía a distintas malformaciones fetales. Las anomalías más graves afectaban el encéfalo en desarrollo, que a menudo presentaba malformaciones importantes. Casi al mismo tiempo, en algunos estudios experimentales se informó el hallazgo sorprendente de que el *exceso* de vitamina A podía causar efectos similares. Estas observaciones sugirieron que toda una familia de compuestos –precursores metabólicos o derivados de la vitamina A denominados retinoides– son teratógenos. (*Teratogénesis* es el término para los defectos del nacimiento inducidos por los agentes exógenos.) Entre los retinoides se incluyen la forma alcohólica de la vitamina A (retinol), la forma aldehídica (retinal) y la forma ácida (ácido retinoico). En algunos estudios ulteriores en animales se confirmó que otros retinoides producen defectos de nacimiento similares a los generados por exceso o déficit de vitamina A. Las consecuencias desastrosas de la exposición a los retinoides durante el embarazo se destacaron a comienzos de la década de 1980 cuando se introdujo el agente Accutane® (nombre comercial de la isoretinoína, o ácido 13-*cis*-retinoico) como tratamiento para el acné intratable. Las mujeres embarazadas que usaron este medicamento tuvieron un aumento de la cantidad de abortos espontáneos y de niños con distintos defectos. A pesar de la importancia de estos hallazgos, la razón de los efectos adversos de los retinoides sobre el desarrollo fetal se mantuvo en duda hasta fines del siglo XX.

Un conocimiento importante sobre el potencial teratogénico de los retinoides llegó cuando los embriólogos que trabajaban sobre el desarrollo de las extremidades en pollos observaron que el ácido retinoico imita la capacidad in-



A. A la izquierda, el ácido retinoico activa la expresión genética en un subgrupo de células en el encéfalo anterior en desarrollo normal de un embrión de ratón de mediados de la gestación (las áreas azules indican el producto de la reacción de β-galactosidasa, indicador de la expresión genética en este experimento). A la derecha, después de la ingestión materna de una pequeña cantidad de ácido retinoico (0,00025 mg/g de peso materno), la expresión genética se activa de forma ectópica en todo el encéfalo anterior.
B. A la izquierda, el encéfalo de un ratón normal a término; a la derecha, el encéfalo macroscópicamente normal de un ratón cuya madre ingirió la misma cantidad de ácido retinoico a mediados de la gestación. (A, tomado de Anchan y col., 1997; B, tomado de Linney y LaMantia, 1994.)

ductiva de una porción del esbozo de las extremidades. Persistía el misterio acerca de qué hace el ácido retinoico (o su ausencia) para influir en el desarrollo o comprometerlo. La respuesta llegó a mediados de la década de 1980, cuando se descubrieron los receptores para el ácido retinoico. Estos receptores son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas/tiroideas; cuando se unen al ácido retinoico o a ligandos similares, los receptores actúan como factores de transcripción para activar genes específicos. Además, en un análisis bioquímico cuidadoso se mostró que el ácido retinoico era sintetizado por los tejidos embrionarios. En ciertos estudios se observó que el ácido retinoico activa la expresión de genes en el encéfalo en desarrollo (véase la figura). Entre las estructuras diana más importantes para la regulación por el ácido retinoico están los genes para otras señales inductivas incluidos los genes del erizo sónico y Hox (véase recuadro C). Por lo tanto, un exceso o una deficiencia de ácido retinoico pueden interrumpir el desarrollo normal, quizás al producir patrones inapropiados de expresión de genes inducida por los retinoides.

El papel del ácido retinoico como teratógeno y molécula de señalización endógena implica que los retinoides producen defectos de nacimiento al imitar las señales normales que influyen en la expresión genética. La historia brinda un buen ejemplo de cómo se pueden combinar las observaciones teratogénicas, clínicas, celulares y moleculares para explicar una patología del desarrollo aparentemente extraña.

Bibliografía

Evans, R. M. (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 240: 889-895.

Johnson R. L. y C. J. Tabin (1997) Molecular models for vertebrate limb development. Cell 90: 979-990.

LaMantia, A.-S., M. C. Colbert y E. Linney (1993) Retinoic acid induction and regional differentiation prefigure olfactory pathway formation in the mammalian forebrain. Neuron 10: 1035-1048.

Lammer, E. J. y otros 11 (1985) Retinoic acid embryopathy. N. Engl. J. Med. 313: 837-841.

Schardein, J. L. (1993) *Chemically Induced Birth Defects*, 2ª ed. New Cork: Marcel Dekker.

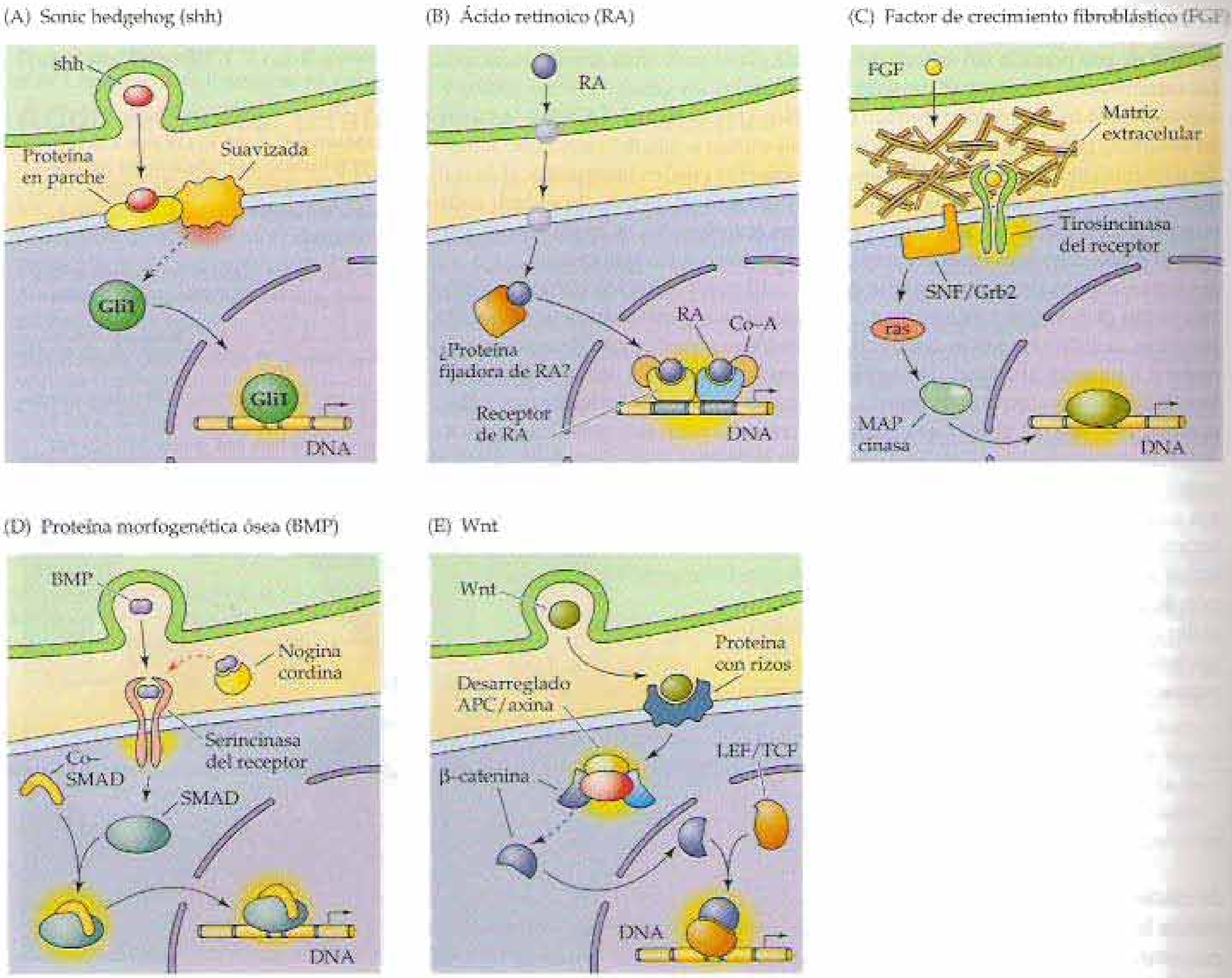
Thaller, C. y G. Eichele (1987) Identification and special distribution of retinoids in the developing chick limb bud. Nature 327: 625-628.

Tickle, C., B. Alberts, L. Wolpert y J. Lee (1982) Local application of retinoic acid to the limb bud mimics the action of the polarizing region. Nature 296: 564-565.

Warkany, J. y E. Schraffenberger (1946) Congenital malformations induced in rats by material vitamin A deficiency. Arch. Ophtalmol. 35: 150-169.

de distintas manipulaciones experimentales, que comprenden fundamentalmente la extirpación o el trasplante de diferentes porciones de embriones en desarrollo, los embriólogos reconocieron que este proceso depende de señales que surgen de las células en la fosita primitiva y la notocorda. Dado que distintos agentes químicos y manipulaciones físicas podían imitar algunos de los efectos de estas señales endógenas, su naturaleza siguió siendo un misterio durante décadas. En la actualidad está claro que la generación de la identidad celular –de la cual la inducción neural es sólo un mecanismo– es resultado del control espacial y temporal de diferentes grupos de genes por moléculas de señalización endógenas (fig. 21-3). No es sorprendente que estas señales inductivas –incluidas las provenientes de la fosita primitiva y la notocorda– sean moléculas que modulan la expresión genética. Por lo tanto, el esfuerzo cada vez más sofisticado para comprender exactamente cómo funcionan estos inductores se centró en las moléculas que modifican los patrones de expresión genética.

Una de las primeras señales inductivas que se identificó es el **ácido retinoico**, derivado de la vitamina A y miembro de la superfamilia esteroides/tiroides de las hormonas (fig. 21-3 y recuadro B). El ácido retinoico activa una clase singular de **factores de transcripción** –los **receptores retinoides**– que modulan la expresión de algunos genes diana. Otra clase de señales inductivas son las hormonas peptídicas, incluidas las que pertenecen a las familias del **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)** y el **factor de crecimiento**


(A) Sonic hedgehog (shh)
(B) Ácido retinoico (RA)
(C) Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)
(D) Proteína morfogenética ósea (BMP)
(E) Wnt

shh
Proteína en parche
Suavizada
Gli1
Gli1
DNA
RA
¿Proteína fijadora de RA?
RA
Co-A
Receptor de RA
DNA
FGF
Matriz extracelular
Tirosincinasa del receptor
SNF/Grb2
ras
MAP cinasa
DNA
BMP
Nogina cordina
Serincinasa del receptor
Co-SMAD
SMAD
DNA
Wnt
Proteína con rizos
Desarreglado APC/axina
LEF/TCF
β-catenina
DNA

Fig. 21-3. Vías principales de señalización inductiva en los embriones de vertebrados. Diagramas de ligandos, receptores y moléculas de señalización intracelular primarias para ácido retinoico (RA); miembros de la superfamilia de FGF y TGF-β de hormonas peptídicas; *erizo sónico* (shh) y la familia Wnt de señales. Cada una de estas vías contribuye al establecimiento inicial del ectodermo neural, y la diferenciación ulterior de las distintas clases de neuronas y glía en todo el encéfalo.

transformador (TGF). Dentro de la familia del TGF, las **proteínas morfogenéticas óseas (BMP)** son en particular importantes para distintos acontecimientos en la inducción y la diferenciación neurales; éstos se explicarán con más detalle más adelante. Otra hormona peptídica esencial para la inducción neural es el ***sonic hedgehog (shh)***. Se cree que shh es en particular importante para la diferenciación de las neuronas –incluidas las motoras– en la porción ventral del tubo neural. Por último, miembros de la familia **Wnt** de señales secretadas (homólogo en los vertebrados del gen *wingless* de *Drosophila*) pueden modular varios aspectos de la inducción y la diferenciación neurales, incluidos algunos aspectos de la diferenciación de la cresta neural. Cada una de estas moléculas es producida por distintos tejidos embrionarios, como la notocorda, la placa del piso y el propio ectodermo neural, así como tejidos similares a las somitas que están adyacentes al sistema nervioso en desarrollo (y se unen a los receptores de superficie sobre las células). En algunos casos estas señales tienen efectos graduados sobre la base de la distancia de las células diana desde el origen de la señal inductiva. Estos efectos pueden representar un gradiente de difusión de la señal o una actividad graduada debida a la distribución de los receptores u otros componentes de señalización. Otras señales son más específicas en su acción, y más eficaces en los límites entre distintas poblaciones celulares. Los resultados de la señalización inductiva implican cambios en la forma, la motilidad y la expresión de los genes en las células diana.

Los receptores para la señalización inductiva, sus localizaciones y su modo de acción son elementos claramente esenciales para determinar las consecuencias de la señalización inductiva (fig. 21-3). Los receptores para las familias FGF y BMP de señales peptídicas son proteincinasas. Los receptores de FGF son tirosincinasas que se unen a FGF con la cooperación de componentes de la matriz extracelular del proteoglucano heparansulfato. Después de la fijación, la activación de los dominios de cinasas intracelulares de los receptores de FGF conduce a la activación de la vía de la cinasa RAS/MAP (véase cap. 7). Esta señalización puede modificar los componentes del citoesqueleto y citoplasmáticos, y alterar así la forma o la motilidad de una célula, o regular la expresión genética, sobre todo de los genes que influyen en la proliferación celular. Los receptores de BMP son serina treonina cinasas que fosforilan un grupo de proteínas citoplasmáticas denominadas SMAD. Después de la fosforilación, los multímeros de SMAD se translocan hacia el núcleo e interactúan con otras proteínas fijadoras de DNA, para modular así la expresión genética.

Algunas señales inductivas utilizan vías de señalización más indirectas. Por ejemplo, la transducción de señales mediante el sonic hedgehog depende de la fijación cooperativa de dos receptores de superficie seguida por la internalización del receptor. Los complejos internalizados influyen en la translocación nuclear de factores de transcripción (incluido Gli1) y en la modulación ulterior de la expresión genética. La transmisión de las señales Wnt tiene una ruta similarmente tortuosa, que termina por conducir al núcleo. Los receptores Wnt, que comprenden una familia de proteínas con el nombre divertido "con rizos", inician una cascada de acontecimientos después de la fijación del Wnt que conduce a la degradación de un complejo proteico citoplasmático que normalmente impide la translocación de la β-catenina del citoplasma hasta el núcleo. Una vez liberada de esta inhibición, la β-catenina entra en el núcleo e influye en la expresión de algunos genes corriente abajo.

Un aspecto particularmente definido de la inducción neural es el mecanismo por el cual las BMP influyen en la diferenciación (véase fig. 21-3). Como su nombre lo sugiere, estas hormonas peptídicas que son miembros de la familia de TGF-β, producen osteogénesis a partir de las células mesodérmicas. Si las células ectodérmicas se exponen a BMP, adoptan un destino epidérmico. No obstante, ¿de qué modo entonces el ectodermo se arregla para neutralizarse, dado que las BMP son producidas por las somitas y el tejido mesodérmico circundante? Todas estas estructuras están en posición para señalar hacia el neuroectodermo y, por lo tanto, para convertirlo en epidermis. Este destino evidentemente se evita en la placa neural por la actividad local de otras moléculas de señalización inductiva como nogina y cordina, dos miembros de una clase amplia de antagonistas endógenos que modulan la señalización a través de la familia de TGF-β (que comprende las BMP). Ambas moléculas se unen directamente a las BMP y así impiden su fijación a los receptores de BMP. De esta forma el neuroectodermo es "rescatado" de convertirse en epidermis. Esta regulación negativa reforzó la especulación de que convertirse en una neurona es en realidad el destino por "defecto" para las células ectodérmicas embrionarias.

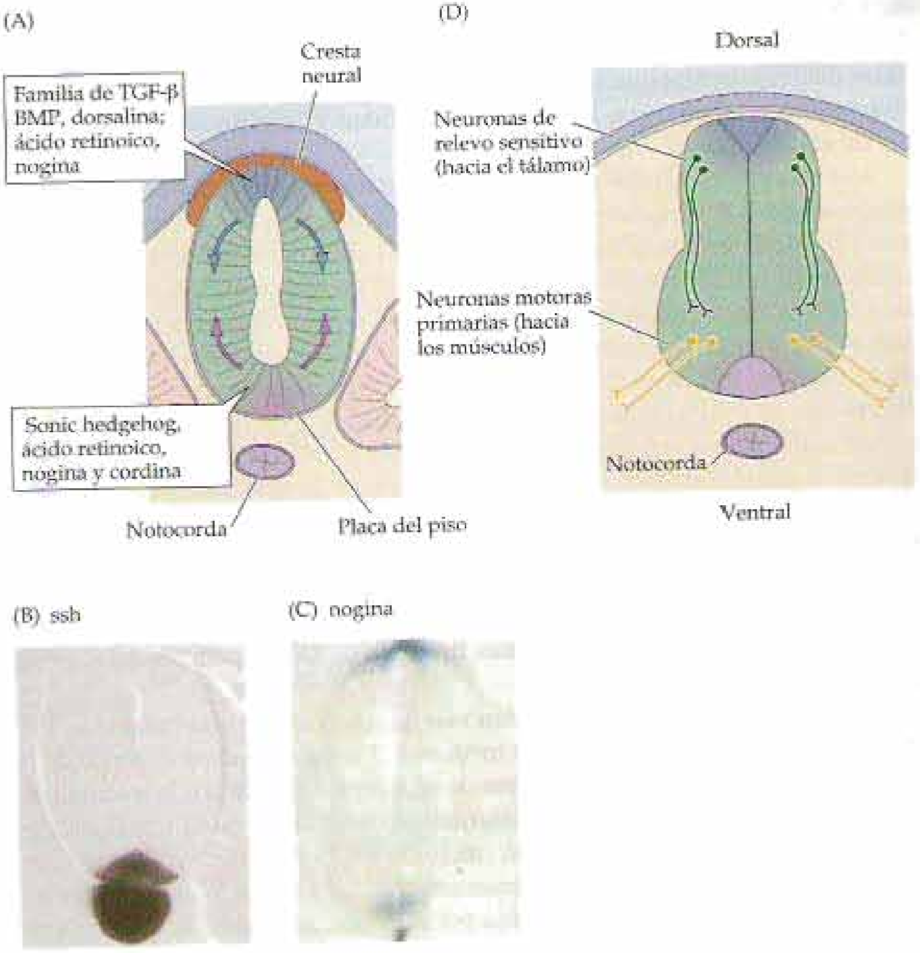


Fig. 21-4. Las señales inductivas localizadas influyen en los ejes y la identidad celular en el tubo neural en desarrollo. **A.** Señales locales asociadas con el eje dorsoventral. Esta distribución de las moléculas de señalización se observa en las regiones del tubo neural que dan origen a la médula espinal y el encéfalo posterior. **B.** La expresión del mRNA de shh está limitada a la notocorda y la placa del piso de la médula espinal en desarrollo. Se considera que esta expresión localizada establece un gradiente del péptido shh secretado que se extiende a la mayor parte de la médula espinal. **C.** El antagonista endógeno de la TGF-β nogina se expresa tanto en la notocorda como en el tubo neural medial dorsal (región denominada placa del techo). **D.** Se cree que la identidad de las neuronas de relevo motoras (amarillas) y sensitivas (verdes) en la médula espinal ventral versus dorsal, respectivamente, refleja la actividad local graduada de señales como shh, nogina y otras. Esta impresión se confirmó en estudios que interrumpen el equilibrio de las señales inductivas locales.

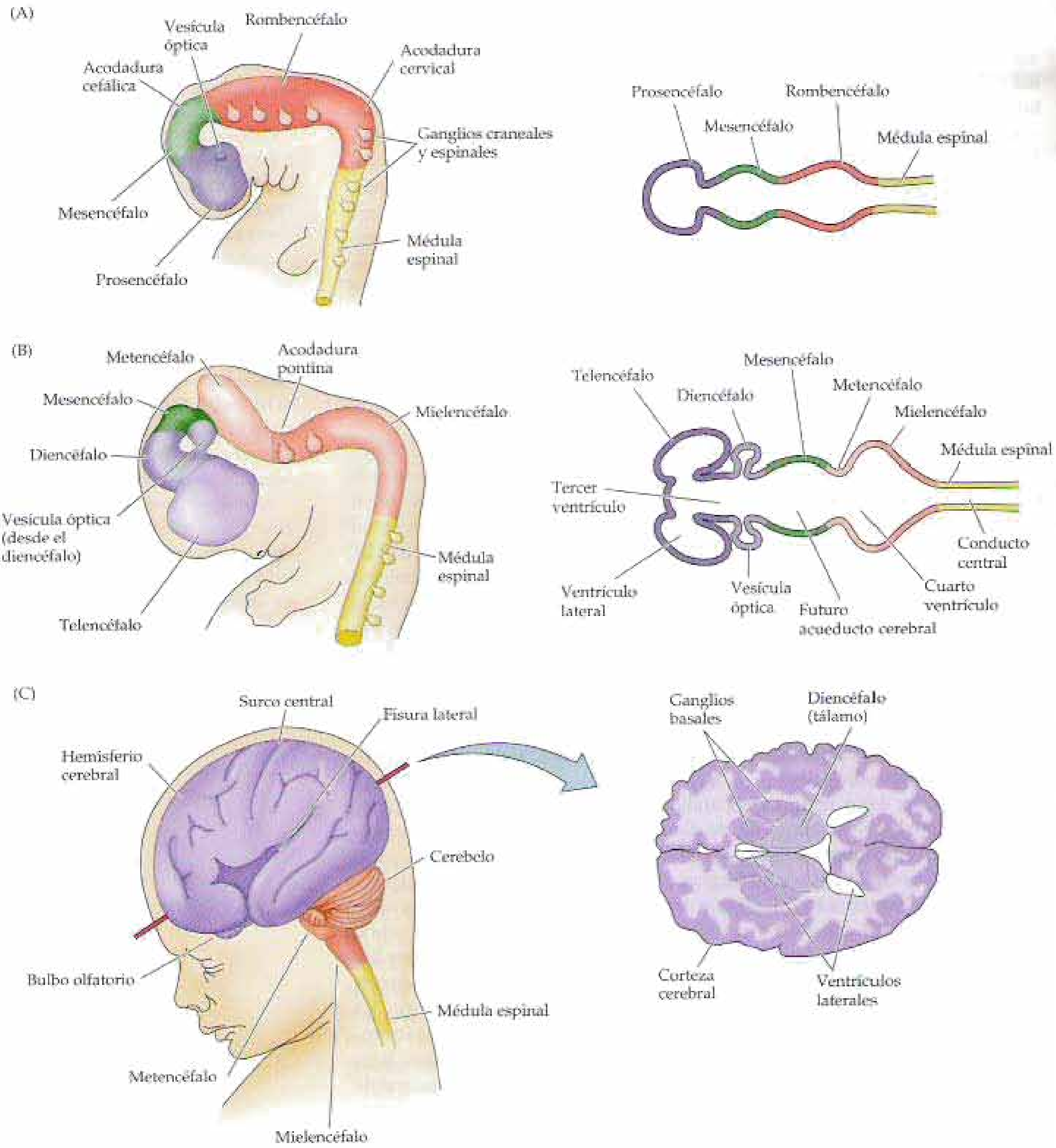
Algunas de estas señales moleculares se implicaron en la determinación del destino de clases específicas de células en el sistema nervioso en desarrollo después de la diferenciación inicial de la placa, el tubo y la cresta neurales (fig. 21-4). Como mencionamos antes, el erizo sonic hedgehog (shh) es esencial para la diferenciación de las neuronas motoras en la médula espinal ventral (fig. 21-4D), y algunas clases de neuronas en la glía en el encéfalo anterior; las señales de la familia de TGF-β (incluidas las BMP) son importantes para el establecimiento de las células dorsales en la médula espinal –y la cresta neural– y pueden influir en otras clases de neuronas en posiciones dorsales de todo el encéfalo anterior. La familia Wnt de señales también es esencial para la diferenciación de la cresta neural, las células granulares del cerebelo y las neuronas del encéfalo anterior. Por lo tanto, las señales inductivas pueden cumplir varios propósitos durante todo el desarrollo neural.

El conocimiento sobre algunas de las moléculas involucradas en la inducción neural proporcionó una forma mucho más informada de pensar respecto de la etiología y la prevención de algunos trastornos congénitos del sistema nervioso. Algunas anomalías como **espina bífida** (falta de cierre completo del tubo neural posterior), **anencefalia** (falta absoluta de cierre del tubo neural anterior), **holoprosencefalia** (interrupción de la diferenciación regional del encéfalo anterior) y otras malformaciones encefálicas (que a menudo se acompañan por retardo mental) pueden ser resultado de lesiones causadas por agentes ambientales que interrumpen la señalización inductiva, o de la mutación de los genes que participan en este proceso. Como ya se describió, una ingestión excesiva de vitamina A puede impedir el cierre y la diferenciación del tubo neural o interrumpir aspectos posteriores de la diferenciación neuronal (véase recuadro B). La exposición embrionaria a distintos agentes –alcohol y talidomida son buenos ejemplos– también puede producir una diferenciación patológica del sistema nervioso embrionario al proporcionar señales inductivas en momentos o lugares inapropiados. El metabolismo alterado del colesterol puede comprometer la señalización del sonic hedgehog. Además, la insuficiencia en la dieta de sustancias como el ácido fólico puede interrumpir la formación del tubo neural al comprometer los mecanismos celulares esenciales para la división y la motilidad normales de la célula. Dado que las consecuencias de la inducción neural alterada son tan graves, se aconseja que las mujeres embarazadas eviten prácticamente todos los fármacos y los suplementos dietéticos, excepto los prescriptos por un médico, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo.

Formación de las subdivisiones encefálicas principales

Poco después de la formación del tubo neural se evidencian los precursores de las regiones encefálicas principales como resultado de movimientos morfogénicos que doblan, pliegan y contraen el tubo neural. Inicialmente, el extremo anterior del tubo forma un gancho, que da la forma del mango de un bastón (fig. 21-5A). El extremo más próximo a la curva más aguda o acodadura, la **acodadura cefálica**, se ensancha para formar el **encéfalo anterior** o **prosencéfalo**. El **mesencéfalo** se constituye como una protrusión sobre la acodadura cefálica. El **encéfalo posterior** o **rombencéfalo** se forma en el trayecto largo y relativamente recto entre la acodadura cefálica y la **acodadura cervical** más caudal. Caudal a la acodadura cervical, el tubo neural forma el precursor de la médula espinal. Esta curva o plegamiento contrae o ensancha la luz encerrada por el tubo neural en desarrollo. Estos espacios luminales finalmente se convertirán en los ventrículos del encéfalo maduro (fig. 21-5B; véase también apéndice B).

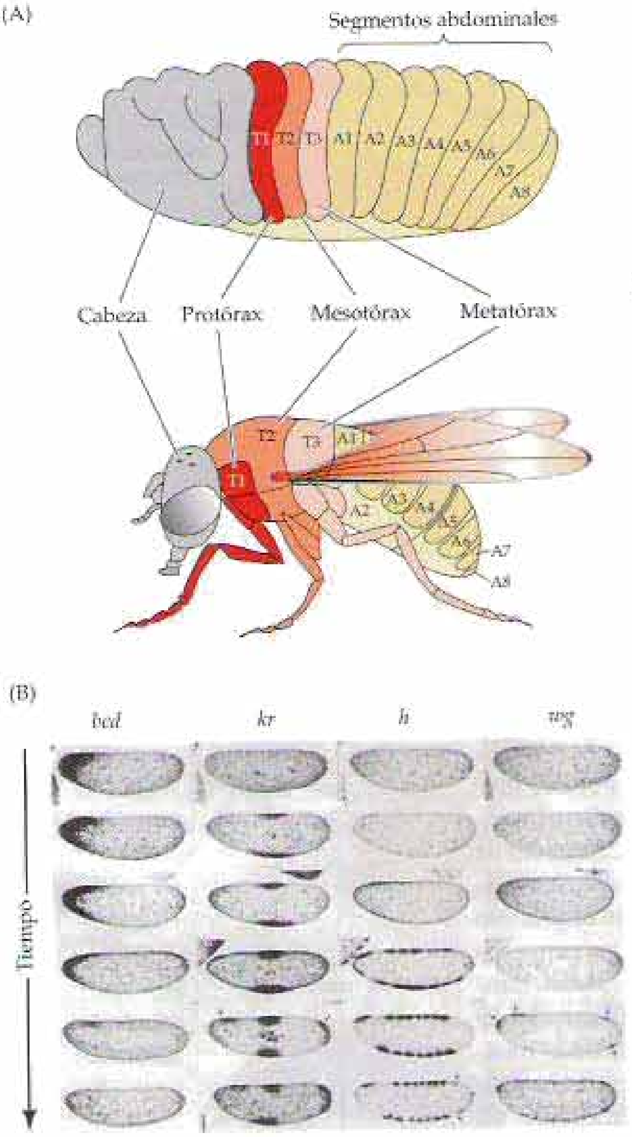
Una vez que estas regiones encefálicas primitivas se establecen de esta forma, sufren al menos dos series de divisiones, cada una de las cuales produce regiones encefálicas adicionales en el adulto (fig. 21-5C). Así, las caras laterales del prosencéfalo rostral forman el **telencéfalo**. Las dos vesículas telencefálicas bilateralmente simétricas comprenden los territorios dorsal y ventral. El territorio dorsal da origen a los rudimentos de la corteza cerebral y el hipocampo, mientras que el territorio ventral da origen a los ganglios basales (derivados de las estructuras embrionarias denominadas **eminencias ganglionares**), los núcleos del encéfalo anterior basal y el bulbo olfatorio. La porción más caudal del prosencéfalo forma el **diencéfalo** que contiene los rudimentos del tálamo y el hipotálamo, así como un par de evaginaciones laterales (las **copas ópticas**) a partir de las cuales se formará la porción neural de la retina. La porción dorsal del mesencéfalo da origen a los colículos superiores e inferiores, mientras que la ventral genera un conjunto de núcleos conocidos como tegmento mesencefálico. La porción rostral del rombencéfalo se convierte en el **metencéfalo** y da origen al cerebelo y la protuberancia adultos. Por último, la porción rostral del rombencéfalo se convierte en el **mielencéfalo**, que genera el bulbo raquídeo adulto.


(A)
Vesícula óptica
Rombencéfalo
Acodadura cefálica
Acodadura cervical
Ganglios craneales y espinales
Mesencéfalo
Médula espinal
Prosencéfalo
Prosencéfalo
Rombencéfalo
Mesencéfalo
Médula espinal
(B)
Metencéfalo
Acodadura pontina
Mesencéfalo
Mielencéfalo
Diencéfalo
Vesícula óptica (desde el diencéfalo)
Médula espinal
Telencéfalo
Mesencéfalo
Telencéfalo
Metencéfalo
Diencéfalo
Mielencéfalo
Médula espinal
Tercer ventrículo
Conducto central
Ventrículo lateral
Vesícula óptica
Futuro acueducto cerebral
Cuarto ventrículo
(C)
Surco central
Fisura lateral
Hemisferio cerebral
Cerebelo
Bulbo olfatorio
Médula espinal
Metencéfalo
Mielencéfalo
Ganglios basales
Diencéfalo (tálamo)
Corteza cerebral
Ventrículos laterales

◀ **Fig. 21-5.** Especificación regional del encéfalo en desarrollo. **A.** Al comienzo de la gestación el tubo neural queda subdividido en el prosencéfalo (en el extremo anterior del embrión), el mesencéfalo y el rombencéfalo. La médula espinal se diferencia de la región más posterior del tubo neural. La curva inicial del tubo neural en su extremo anterior conduce a una forma de bastón. A la derecha se presenta un corte longitudinal del tubo neural en este estadio, que muestra la posición de las regiones encefálicas principales. **B.** Un mayor desarrollo distingue el telencéfalo y el diencéfalo del prosencéfalo; otras dos subdivisiones –el metencéfalo y el mielencéfalo– derivan del rombencéfalo. Estas subregiones dan origen a los rudimentos de las subdivisiones funcionales principales del encéfalo, mientras que los espacios que finalmente encierran forman los ventrículos y el encéfalo maduro. A la derecha se presenta un corte longitudinal del embrión en el estadio del desarrollo que se muestra en **B**). **C.** Se diferencian claramente el encéfalo y la médula espinal fetal para fines del segundo trimestre. Desde las superficies laterales se observan con claridad varias subdivisiones mayores incluidos la corteza cerebral y el cerebelo. A la derecha se observa un corte transversal a través del encéfalo anterior en el nivel indicado que muestra los surcos y las circunvoluciones nacientes de la corteza cerebral, así como la diferenciación de los núcleos talámicos.

¿De qué modo un tubo simple de células precursoras neurales puede producir esta variedad de estructuras encefálicas? Al menos parte de la respuesta proviene de la observación efectuada a comienzos del siglo XX, respecto de que gran parte del tubo neural está organizado en unidades repetidas denominadas **neurómeros**. Este descubrimiento condujo a la idea de que el proceso de segmentación, utilizado por todos los embriones animales en los primeros estadios de desarrollo para establecer la identidad regional en el cuerpo, también podría establecer una identidad regional en el encéfalo en desarrollo. El apoyo para esta hipótesis surgió del desarrollo del plano corporal de la mosca de la fruta *Drosophila*. En la mosca, la expresión temprana de una clase de genes denominados **genes homeóticos** o **de caja homeótica** (recuadro C) guía la diferenciación del embrión en segmentos distintos que dan origen a la cabeza, el tórax y el abdomen (fig. 21-6). Estos genes codifican proteínas fijadoras de DNA que pueden modular la expresión de otros genes. Se identificaron también genes de caja homeótica similares en los mamíferos (denominados **genes Hox**). En algunos casos su patrón de expresión coincide o incluso precede a la formación de las características morfológicas como las distintas curvas, los plegamientos y las constricciones que significan la regionalización progresiva del tubo neural en desarrollo, sobre todo en el encéfalo posterior y la médula espinal (fig. 21-6 y recuadro D).

La expresión en patrones de los genes Hox, así como en otros factores de transcripción (muchos con homología con otros genes reguladores de patrones que influyen en el desarrollo de *Drosophila*) y moléculas de señalización regulados evolutivamente, por sí sola no determina el destino de un grupo de precursores neurales embrionarios. En cambio, este aspecto de la expresión de factores de transcripción regionalmente distintos contribuye a una serie más amplia de procesos genéticos y celulares que por último producen regiones encefálicas diferenciadas por completo con clases apropiadas de neuronas y glía.


(A)
Segmentos abdominales
T1
T2
T3
A1
A2
A3
A4
A5
A6
A7
A8
Cabeza
Protórax
Mesotórax
Metatórax
(B)
bcd
kr
h
wg
Tiempo

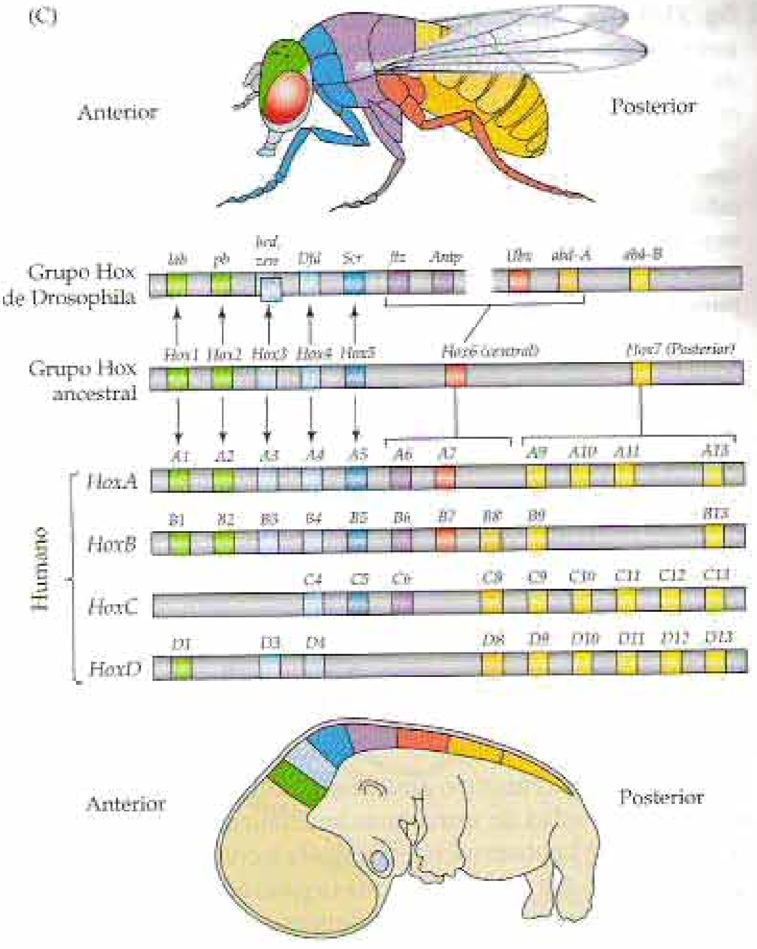

(C)
Anterior
Posterior
Grupo Hox de Drosophila
lab
pb
bcd, zen
Dfd
Scr
ftz
Antp
Ubx
abd-A
abd-B
Grupo Hox ancestral
Hox1
Hox2
Hox3
Hox4
Hox5
Hox6 (central)
Hox7 (Posterior)
Humano
HoxA
A1
A2
A3
A4
A5
A6
A7
A9
A10
A11
A13
HoxB
B1
B2
B3
B4
B5
B6
B7
B8
B9
B13
HoxC
C4
C5
C6
C8
C9
C10
C11
C12
C13
HoxD
D1
D3
D4
D8
D9
D10
D11
D12
D13
Anterior
Posterior

Fig. 21-6. La expresión genética secuencial divide el embrión en regiones y segmentos. **A.** Relación de los segmentos embrionarios en la larva de *Drosophila*, definida por la expresión genética secuencial, con el plan corporal maduro de la mosca de la fruta. **B.** Patrón temporal de expresión de cuatro genes que influyen en el establecimiento del plan corporal en *Drosophila*. Se muestra una serie de cortes a través de la línea media anteroposterior del embrión desde estadios tempranos del desarrollo hasta otros posteriores (de arriba hacia abajo en cada hilera). Inicialmente, la expresión del gen *bicoid* (*bcd*) ayuda a definir el polo anterior del embrión. A continuación, se expresa el gen *krüppel* (*kr*) en el centro y luego en el extremo posterior, que define el eje anteroposterior. Luego se expresa el gen *hairy* (*h*), que ayuda a delinear los dominios que al final formarán el cuerpo segmentado maduro de la mosca. Por último, se expresa el gen *wingless* (*wg*), que define mejor la organización de los segmentos individuales. **C.** Paralelismos entre los genes segmentarios de *Drosophila* (los genes de caja homeótica "ancestrales" inferidos de los que evolucionaron los genes segmentarios de invertebrados y vertebrados) y los genes Hox humanos. Al parecer, estos últimos se duplicaron dos veces, lo que conduce a cuatro grupos independientes, cada uno sobre un cromosoma humano distinto. El patrón anteroposterior de expresión del gen Hox en moscas y mamíferos (incluidos los seres humanos) sigue la orientación 3'-5' de estos genes en sus respectivos cromosomas. (A, tomado de Gilbert, 1994, y Lawrence, 1992; B, tomado de Ingham, 1988; C, tomado de Veraksa y Mc Ginnis, 2000).

Recuadro C

Genes homeóticos y desarrollo encefálico humano

La noción de que los genes particulares pueden influir en el establecimiento de distintas regiones en un embrión surgió a partir de esfuerzos para catalogar las mutaciones de genes únicos que afectan el desarrollo de la mosca de la fruta, *Drosophila*. En las décadas de 1960 y 1970, E. B. Lewis, en el California Institute of Technology, comunicó una cantidad de mutaciones que producían la duplicación de un segmento corporal definido o la aparición de una estructura inapropiada en una localización ectópica de la mosca. Estos genes se denominaron homeóticos porque podían convertir los segmentos de un tipo en los de otro (*homeo* en griego significa "similar"). Ulteriormente, en algunos estudios de C. Nusslein-Volhard y E. Wieschaus se demostró la presencia de muchos de estos genes "de control maestro", cada uno formando parte de una cascada de expresión genética que conduce a la segmentación del embrión en desarrollo. (En 1995, Lewis, Nusslein-Volhard y Wieschaus compartieron un premio Nobel por estos descubrimientos.)

Los genes homeóticos codifican proteínas fijadoras de DNA (o sea, factores de transcripción) que se unen a una secuencia definida del DNA genómico denominada "caja homeótica". Se observaron genes similares en muchas especies, incluidos los seres humanos. Utilizando un enfoque conocido como clonación por homología, se identificaron al menos cuatro "conjuntos" de genes de caja homeótica prácticamente en todos los vertebrados que se examinaron. Los genes de cada grupo están espaciados en forma estrecha, pero no consecutiva en un solo cromosoma. Otros motivos identificados en *Drosophila* condujeron al descubrimiento de familias adicionales de proteínas fijadoras de DNA, que se hallaron nuevamente en distintas especies.

Es importante señalar que algunas anomalías del desarrollo en ratones y seres humanos resultaron mutaciones en genes homeóticos u otros genes de control del desarrollo identificados primero en la mosca. Enfermedades relativamente raras como la aniridia, el síndrome de Waardenburg y el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (todos trastornos que interrumpen el sistema nervioso y estructuras periféricas como el iris o los dedos) se asociaron con genes humanos homólogos de los que controlan el desarrollo en *Drosophila*. Además, otros distintos trastornos del desarrollo, como autismo y varias formas de retardo mental, pueden asociarse con mutaciones o polimorfismos de los genes de caja homeótica (véase texto). Por lo tanto, las nociones iniciales sobre el control molecular del desarrollo obtenidas a partir de estudios genéticos de *Drosophila* abrieron nuevos caminos para explorar la base molecular de los trastornos del desarrollo en los seres humanos.

Bibliografia

Engelkamp, D. y V. van Heyningen (1996) Transcription factors in disease. Curr. Opin. Gent. Dev. 6:334-42.

Gehring, W. J. (1993) Exploring the homeobox. Gene 135: 215-221.

Gruss, P. y C. Walther (1992) *Pax* in developement. Cell 69: 719-722.

Lewis, E. B. (1978) A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. Nature 276: 565-570.

Nusslein-Volhard, C. y E. Wieschaus (1980) Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. Nature 287: 795-801.

Read, A. P. y V. E. Newton (1997) Waardenburg syndrome. J. Med. Genet. 34: 656-665.

Shin, S. H., P. Kogerman, E. Lindstrom, R. Toftgard y L. G. Biesecker (1999) *Gli3* mutations in human disorders mimic *Drosophila* cubitus interruptus protein functions and localization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 2880-2884.

Anomalías genéticas y alteración del desarrollo encefálico humano

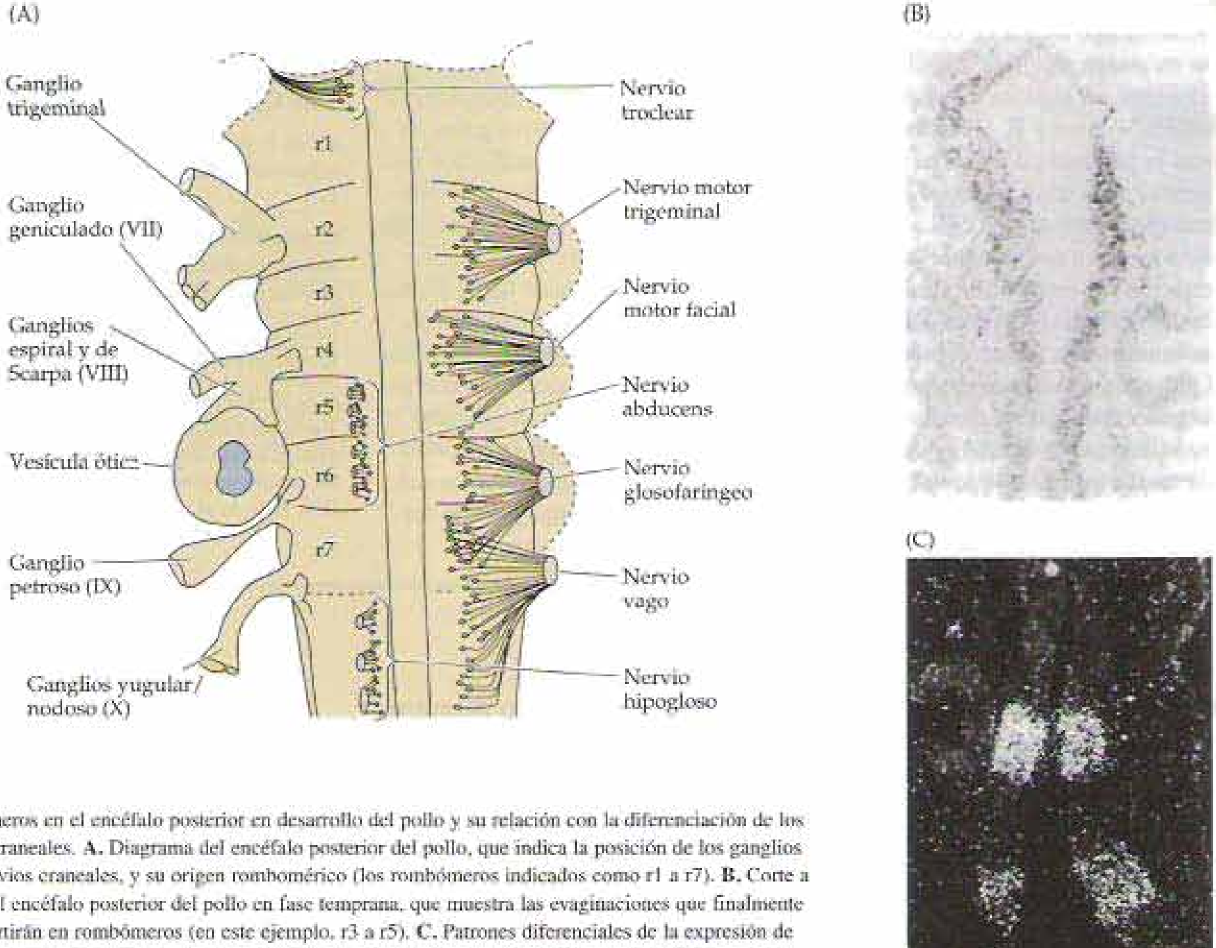
La explosión reciente de información sobre las moléculas que influyen en el desarrollo encefálico proporciona una base para reevaluar las causas de algunas malformaciones encefálicas congénitas, así como de varias formas de retardo mental. Por ejemplo, algunas formas de **hidrocefalia** (causada por la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo, que aumenta la presión y conduce a ventrículos agrandados y finalmente a la atrofia cortical como resultado de la compresión) pueden rastrearse hasta mutaciones de genes en el cromosoma X, en especial los de la molécula de adhesión celular L1 (véase cap. 22). Asimismo, el **síndrome del cromosoma X frágil**, la forma más fre-

Recuadro D

Rombómeros

Entre fines del siglo XIX y comienzos del XX se detectó un paralelismo interesante entre la segmentación embrionaria y el desarrollo encefálico temprano. Varios embriólogos comunicaron unidades repetidas en la placa neural y el tubo neural tempranos, a las que denominaron *neurómeros*. Al final de la década de 1980, Andrew Lumsden, Roger Keynes y col., así como R. Krumlauf, R. Wilkinson y col., observaron, además, que las combinaciones de genes de caja homeótica (Hox) y genes relacionados (véase recuadro C) se expresan en patrones en bandas en el sistema nervioso en desarrollo del pollo, en especial en el encéfalo posterior (nombre común para el rombencéfalo y sus derivados). Estos dominios de expresión definían a los rombómeros, que en el pollo (así como en la mayoría de los mamíferos), constituyen una serie de siete evaginaciones transitorias en el rombencéfalo en desarrollo que corresponden a los neurómeros descritos antes. Los rombómeros son sitios de proliferación celular diferencial (las células en los límites de los rombómeros se dividen más rápido que las que se encuentran en el resto del rombómero), movilidad diferencial de las células (las células de cualquier rombómero no pueden cruzar fácilmente los rombómeros adyacentes) y adhesión circular diferencial (las células prefieren pegarse a las de su propio rombómero).

Más adelante en el desarrollo, el patrón de crecimiento axónico de los nervios motores craneales también se correlaciona con el patrón romboménico más temprano. Los nervios motores cra-


(A)
Ganglio trigeminal
Ganglio geniculado (VII)
Ganglios espiral y de Scarpa (VIII)
Vesícula ótica
Ganglio petroso (IX)
Ganglios yugular/nodoso (X)
r1
r2
r3
r4
r5
r6
r7
Nervio troclear
Nervio motor trigeminal
Nervio motor facial
Nervio abducens
Nervio glosofaríngeo
Nervio vago
Nervio hipogloso
(B)
(C)

Rombómeros en el encéfalo posterior en desarrollo del pollo y su relación con la diferenciación de los nervios craneales. **A.** Diagrama del encéfalo posterior del pollo, que indica la posición de los ganglios y los nervios craneales, y su origen romboménico (los rombómeros indicados como r1 a r7). **B.** Corte a través del encéfalo posterior del pollo en fase temprana, que muestra las evaginaciones que finalmente se convertirán en rombómeros (en este ejemplo, r3 a r5). **C.** Patrones diferenciales de la expresión de factores de transcripción (en este caso, krx 20, un gen similar a Hox) definen los rombómeros en estadios tempranos del desarrollo, mucho antes de que sean aparentes los nervios craneales que por último surgirán de ellos. (A, cortesía de Andrew Lumsden; B, C, de Wilkinson y Krumlauf, 1990.)

neales (apéndice A) se originan en un solo rombómero o en pares específicos de rombómeros vecinos (los experimentos de trasplante indican que los rombómeros están especificados de hecho en pares). Por lo tanto, la expresión de los genes Hox probablemente represente un paso temprano en la formación de los nervios craneales en el encéfalo en desarrollo. La mutación o la activación ectópica de los genes *Hox* en los ratones altera la posición de nervios craneales específicos o impide su formación. La mutación del gen *HoxA-1* por recombinación homóloga –la denominada estrategia del "noqueo" para dirigir mutaciones a genes específicos– impide la formación de los rombómeros. En estos animales el desarrollo del oído externo, medio e interno también está comprometido, y los ganglios de los nervios craneales se fusionan y localizan incorrectamente. Por el contrario, cuando el gen *HoxA-1* está expresado en un rombómero donde habitualmente no se ve, la expresión ectópica produce cambios en la identidad de los rombómeros y la diferenciación ulterior. Tal vez los problemas en la formación de los rombómeros son la causa subyacente de los defectos congénitos del sistema nervioso que afectan a los nervios craneales, los ganglios y las estructuras periféricas derivadas de la cresta neural craneal (parte de la cresta neural que se origina en el encéfalo posterior).

La relación exacta entre los patrones tempranos de transcripción de genes específicos de los rombómeros y el desarrollo ulterior de los nervios craneales aún es un enigma. No obstante, la correspondencia entre estas unidades repetidas en el encéfalo embrionario y unidades repetidas similares en el desarrollo del cuerpo de los insectos (véase fig. 21-5) sugiere que la expresión diferencial de los factores de transcripción en regiones específicas es esencial para el desarrollo normal de muchas especies. En una amplia variedad de animales, patrones con diferencias especial y temporales es de expresión de los factores de transcripción coinciden con patrones espacialmente y temporalmente distintos de diferenciación del sistema nervioso. La idea de que las evaginaciones y los plegamientos en el tubo neural son segmentos definidos por patrones de expresión de genes proporciona un marco de trabajo atractivo para conocer la base molecular de la formación de patrones en el encéfalo en desarrollo de los vertebrados.

Bibliografía

Carpenter, E. M., J. M. Goodard, O. Chisaka, N. R. Manley y M. Capecchi (1993) Loss of *HoxA-1 (Hox-1.6)* function results in the reorganization of the murine hindbrain. Development 118: 1063-1075.

Guthrie, S. (1996) Patterning the hindbrain. Curr. Opin. Neurobiol. 6: 41-48.

Lumsden, A. y R. Keynes (1989) Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. Nature 337: 424-428.

Von Kupper, K. (1906) Die Morphogenegie des central nerven systems. En *Handbuch der vergleichende und experimentelle Entwicklungslehreder Wirbeltiere*, vol. 2, 3: 1-272. Fischer Verlag, Jena.

Wilkinson, D. G. y R. Krumlauf (1990) Molecular approaches to the segmentation of the hindbrain. TINS 13: 335-339.

Zhang, M. y otras 9 (1993) Ectopic *HoxA-1* induces rhombomere transformation in mouse hindbrain. Development 120: 2431-2442.

cuente de retardo mental congénito, se asocia con repeticiones de tripletes en un subgrupo de genes sobre el cromosoma X, sobre todo la proteína del cromosoma X frágil, que participa en la estabilización de las prolongaciones dendríticas y las sinapsis.

Más allá de estas anomalías ligadas al cromosoma X, por lo menos hay dos trastornos genéticos que comprometen el sistema nervioso generados por mutaciones de genes únicos en factores de transcripción similares al de la caja homeótica. La **aniridia** (caracterizada por la pérdida del iris en el ojo y retardo mental) y el **síndrome de Waardenburg** (en el que se presentan anomalías craneofaciales, espina bífida e hipoacusia) son causados por mutaciones en los genes *Pax6* y *Pax3*, respectivamente, que producen factores de transcripción (véase recuadro C). Por ltimo, los trastornos del desarrollo como el **autismo** y otros deterioros sociales o del aprendizaje graves en algunos casos se relacionaron con mutaciones en genes específicos (incluidos algunos de la familia Wnt), y microdeleciones o duplicaciones de regiones cromosómicas específicas. Tal vez el ejemplo mejor conocido de esta clase de trastorno del desarrollo neurológico sea el síndrome de Down o **trisomía 21**, que es consecuencia de la duplicación de parte o todo el cromosoma 21, habitualmente debido a la falta de meiosis durante los estadios finales de la oogénesis. Esta duplicación conduce a tres copias de los genes sobre el cromosoma 21; un subgrupo hasta ahora desconocido de estos genes conduce a niveles elevados de las proteínas relevantes y a una alteración del desarrollo neural.

Aunque todavía no se conocen las conexiones entre estos genes aberrantes y las anomalías resultantes del desarrollo encefálico, estas correlaciones proporcionan un punto de inicio para explorar la patogenia molecular de muchos trastornos congénitos del sistema nervioso.

Diferenciación inicial de las neuronas y la glía

Una vez que el tubo neural se desarrolló en un encéfalo y una médula espinal rudimentarios, comienza la generación y la diferenciación de los elementos celulares permanentes del encéfalo, las neuronas y la glía. Como señalamos en el capítulo 1, el encéfalo humano maduro contiene unos 100.000 millones de neuronas y muchas más células gliales, todas generadas en el curso de tan sólo algunos meses a partir de una pequeña población de células precursoras. Salvo por algunos casos especializados (véase cap. 24), todo el complemento neuronal del encéfalo adulto se produce durante una ventana temporal que se cierra antes del nacimiento; de ahí en adelante, las células precursoras desaparecen y se pueden agregar pocas o ninguna neurona para reemplazar a las que se pierden por la edad o la lesión en la mayoría de las regiones encefálicas. Las células precursoras se localizan en la **zona ventricular**, la capa celular más interna que rodea la luz del tubo neural, y una región de actividad mitótica extraordinaria. Se calculó que en los seres humanos que se generan aproximadamente 250.000 neuronas nuevas cada minuto durante el pico de proliferación celular durante la gestación.

Las células precursoras en división en la zona ventricular sufren un patrón estereotipado de movimientos celulares a medida que progresan a través del ciclo mitótico, lo que conduce a la formación de células madre nuevas o neuroblastos posmitóticos, que se diferencian en neuronas (fig. 21-7). A medida que las células se vuelven posmitóticas abandonan la zona ventricular y migran hasta sus posiciones finales en el encéfalo en desarrollo. El conocimiento acerca de en qué momento "nacen" las neuronas destinadas a poblar una región encefálica dada, o sea cuándo se tornan posmitóticas (lo que se determina por estudios de fecha de nacimiento; recuadro E), proporcionó nociones considerables acerca de cómo se construyen las diferentes regiones del encéfalo. Diferentes poblaciones de neuronas de la médula espinal y los núcleos del tronco del encéfalo y el tálamo se distinguen por la época en que se generan sus neuronas componentes y algunas de estas distinciones son influidas por diferencias locales en las moléculas de señalización y los factores de transcripción que caracterizan a los precursores (véase fig. 21-9). En la corteza cerebral la mayoría de las neuronas de las seis capas de corteza se generan de adentro hacia afuera (véase recuadro F para una excepción interesante a esta regla). Las células que nacen primero finalmente se localizan en las capas más profundas, mientras que las generaciones ulteriores de neuronas migran en sentido radial desde el sitio de su división final en la zona ventricular a través de las células más antiguas y se localizan por arriba de ellas (fig. 21-8). En realidad, en la mayoría de las regiones del encéfalo donde las neuronas están dispuestas en estructuras en capas (hipocampo, cerebelo, colículo superior) hay una relación sistemática entre la capa y el momento de origen de la célula. Por

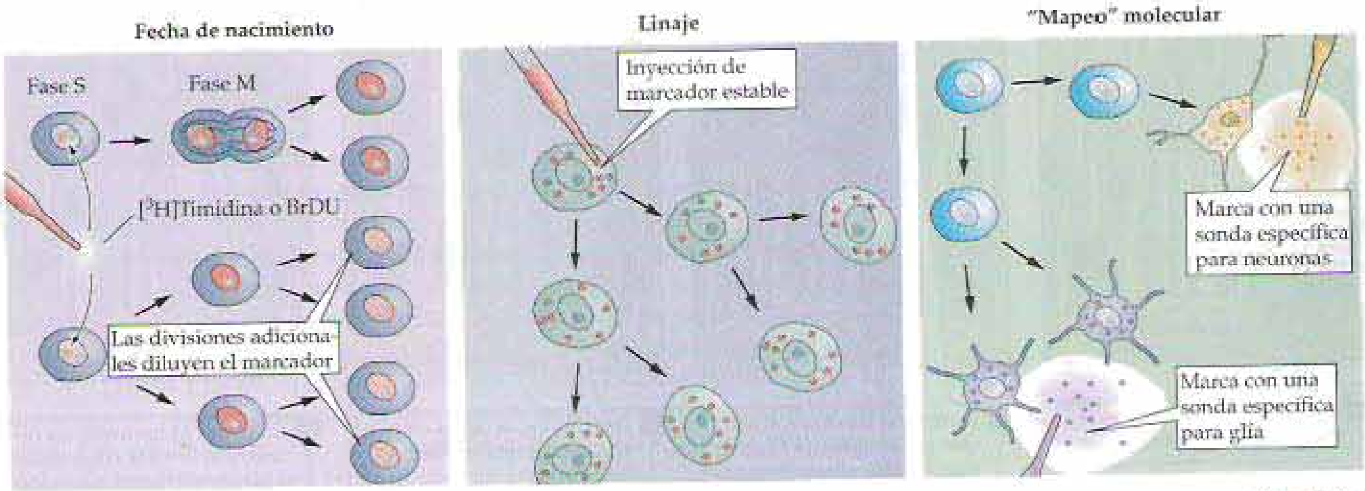
Recuadro E

Neurogénesis y fecha de nacimiento de las neuronas

El proceso por el cual se generan las neuronas por lo general se denomina neurogénesis. El momento en el cual se produce la neurogénesis en cualquier neurona particular se denomina "fecha de nacimiento" neuronal. En algún punto del desarrollo, en las células madre –las células en división que pueblan las zonas proliferativas del encéfalo en desarrollo– se generan divisiones asimétricas que producen otra célula madre y un precursor neuronal (denominado neuroblasto) que presentará nuevamente división celular. Dado que por lo general las neuronas no pueden volver a entrar en el ciclo celular una vez que lo abandonaron, el punto en el cual un precursor neuronal abandona el ciclo define la fecha de nacimiento de la neurona resultante.

En los animales con sistemas nerviosos extraordinariamente simples, como el gusano *Caenorhabditis elegans*, es posible controlar en forma directa por microscopio cada célula madre embrionaria a medida que sufre su serie característica de divisiones celulares y determinar así cuando nace una neurona específica. Sin embargo, en el encéfalo mucho más complejo de los vertebrados, este enfoque no es factible. En cambio, los neurobiólogos se basan en las características del propio ciclo celular para marcar las células según su fecha de nacimiento. Cuando las células replican activamente el DNA, captan nucleótidos: los bloques de construcción del DNA (véase fig. 21-6). Los estudios de fecha de nacimiento de las células utilizan un nucleótido marcado que sólo puede incorporarse en el DNA recién sintetizado –por lo general timidina marcada con tritio o un análogo de la timidina químicamente distinto (el nucleótido específico del DNA) como bromodesoxiuridina (BrDU)– en un momento conocido en la historia del desarrollo del organismo. Todas las células madre que sintetizan activamente DNA incorporan la timidina marcada y la pasan a sus descendientes. Dado que la sonda marcada sólo se encuentra disponible durante minutos a horas después de inyectarse en un animal, si una célula sigue dividiéndose, se diluyen rápidamente los niveles de la sonda marcada en el DNA de la célula. Sin embargo, si una célula sufre sólo una división única después de incorporar el marcador y produce un neuroblasto posmitótico, esa neurona retiene niveles elevados de DNA marcado en forma indefinida. Una vez que el animal maduró, los cortes histológicos preparados del encéfalo muestran las neuronas marcadas. Las células más marcadas son las que incorporaron el marcador inmediatamente antes de su división final; por lo tanto, se indica que "nacieron" en el momento de la inyección.

Uno de los primeros conocimientos obtenidos de este enfoque fue que las capas de la corteza cerebral se desarrollan "de adentro hacia afuera" (véase fig. 21-7). En algunos ratones mutantes, como los *reelers* (devanadores) (véase recuadro B; cap. 18), los estudios de las fechas de nacimiento muestran que las células más viejas terminan por error en las capas más superficiales y las células generadas más recientemente, en las capas más profundas como resultado de una migración defectuosa. Si bien las fechas de nacimiento de las neuronas en sí no indican el linaje de las células o en qué momento adquieren características fenotípicas o moleculares específicas, marcan una transición importante en los programas genéticos que dictan cuándo y cómo se diferencian las células.


Fecha de nacimiento

Linaje

"Mapeo" molecular

Fase S
Fase M
[³H]Timidina o BrDU
Las divisiones adicionales diluyen el marcador
Inyección de marcador estable
Marca con una sonda específica para neuronas
Marca con una sonda específica para glía

(continúa)

Recuadro E *(cont.)*

Neurogénesis y fecha de nacimiento de las neuronas

Bibliografía

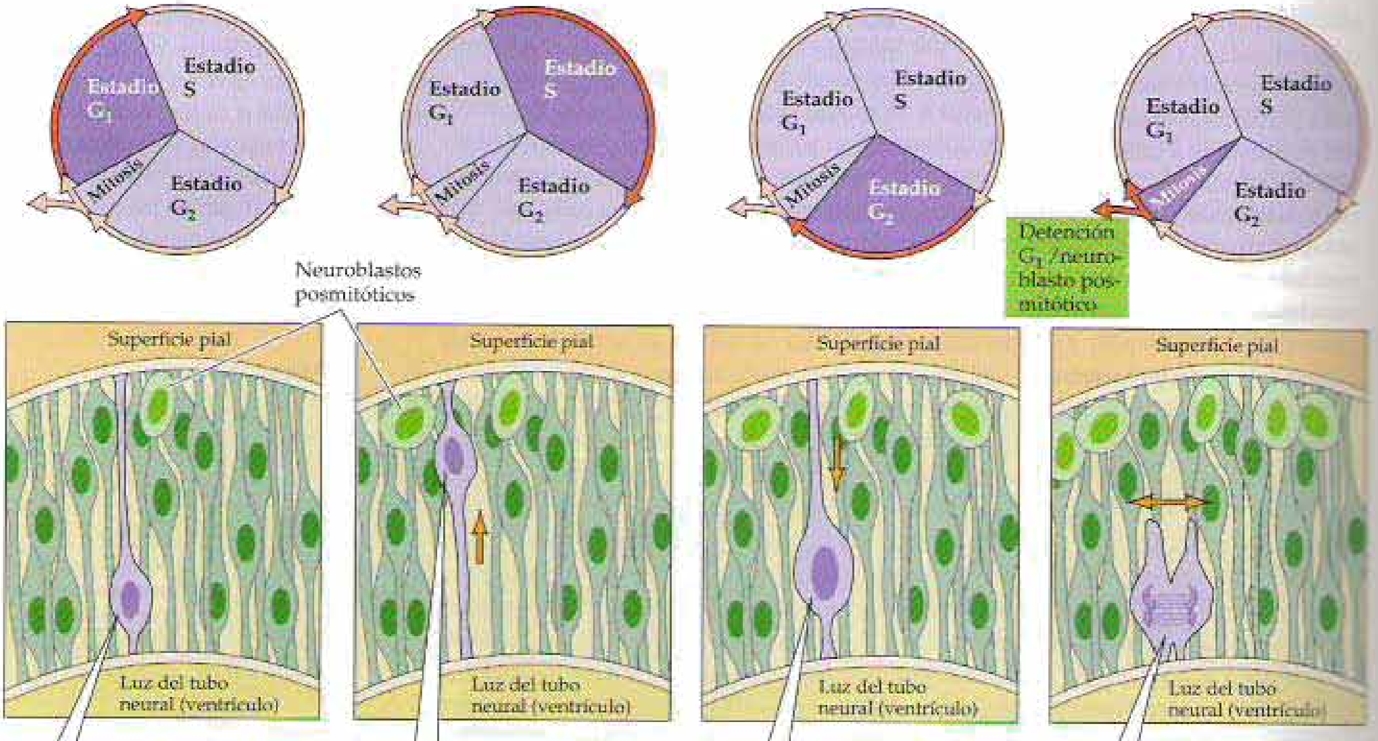
ANGEVINE, J. B. Y R. L. SIDMAN (1961) Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of the cerebral cortex in the mouse. Nature 192: 766-768.

CAVINESS, V. S. (H.) Y R. L. SIDMAN (1973) Time of origin of corresponding cell classes in the cerebral cortex of normal and reeler mutant mice: an autoradiographic analysis. J. Comp. Neurol. 148: 141-151.

GRATZNER, H. G. (1982) Monoclonal antibody to 5-bromo and 5-iododeoxyuridine. A new reagent for the detection of DNA replication. Science 218: 474-475.

MILLER, M. W. Y R. S. NOWAKOWSKI (1988) Use of bromodeoxyuridine immunohistochemistry to examine the proliferation, migration, and time of origin of cells in the central nervous system. Brain Res. 457: 44-52.

lo tanto, cada capa presenta una cohorte de células generadas durante un período específico del desarrollo. La consecuencia de este fenómeno es que los períodos comunes de neurogénesis son importantes para el desarrollo de los tipos celulares y las conexiones que caracterizan a cada capa.


Estadio G$_1$
Estadio S
Mitosis
Estadio G$_2$
Estadio G$_1$
Estadio S
Mitosis
Estadio G$_2$
Estadio G$_1$
Estadio S
Mitosis
Estadio G$_2$
Estadio G$_1$
Estadio S
Mitosis
Estadio G$_2$
Detención G$_1$/neuroblasto posmitótico
Neuroblastos posmitóticos
Superficie pial
Superficie pial
Superficie pial
Superficie pial
Luz del tubo neural (ventrículo)
Luz del tubo neural (ventrículo)
Luz del tubo neural (ventrículo)
Luz del tubo neural (ventrículo)

1 En G$_1$, el núcleo está cerca de la superficie ventricular

2 Durante el estadio S, el núcleo y el citoplasma circundante migran hacia la superficie pial y el DNA se replica

3 Durante G$_2$, la célula crece y el núcleo migra nuevamente hacia la luz

4 En la fase M (mitosis), las células pierden sus conexiones a la superficie pial, se dividen y extienden nuevas prolongaciones hacia la superficie pial

La generación de la diversidad neuronal

Las células precursoras neuronales en la zona ventricular del encéfalo embrionario se ven y actúan más o menos igual. No obstante, estos precursores finalmente dan origen a células posmitóticas que son enormemente diversas en cuanto a forma y función. La médula espinal, el cerebelo, la corteza cerebral y los núcleos subcorticales (incluidos los ganglios basales y el tálamo) contienen varios tipos de células neuronales que se diferencian por su morfología, contenido de neurotransmisores, moléculas de la superficie celular y los tipos de sinapsis que realizan y reciben. A un nivel aún más básico, las células madre de la zona ventricular producen tanto neuronas como glía: células con propiedades y funciones muy diferentes. ¿Cómo y cuándo se determinan estos diferentes tipos celulares?

La mayor parte de las pruebas favorece el punto de vista de que la diferenciación neuronal se basa fundamentalmente en interacciones locales célula-célula seguidas por distintas historias de regulación transcripcional a través de un "código" de factores de transcripción expresado en cada célula (fig. 21-9). Desde el punto de vista histórico, la mayoría de los enfoques experimentales de este problema se basaron en estrategias de trasplante, como la movilización de trozos de una región encefálica particular a una localización diferente en el encéfalo de un animal huésped para determinar si las células trasplantadas adquieren el fenotipo del huésped o retienen su destino original durante el desarrollo ulterior. En general, cuando se trasplantan células precursoras muy jóvenes, tienden a adquirir el fenotipo del huésped. Sin embargo, las células trasplantadas a edades cada vez mayores suelen retener el fenotipo original.

El empleo de enfoques genéticos, sobre todo en los microorganismos simples denominados "modelo", como las moscas de la fruta y el gusano *Caenorhabditis elegans*, aclaró el papel esencial de las interacciones locales célula-célula e indicó algunas de las moléculas que median estos procesos en la determinación del destino neural. En el ojo de la mosca de la fruta, la posición y la identidad de distintas células fotorreceptoras con funciones visuales diversas se basa en la señalización mediada por los ligandos de la superficie celular sobre una clase de células y receptor específico de cinasas en las células adyacentes (fig. 21-10). En *C. elegans*, la determinación de las neuronas de la línea media refleja su linaje, el funcionamiento correcto de los genes involucrados en la señalización célula-célula, y la supervivencia o la muerte de los subgrupos de precursores durante la muerte celular programada o **apoptosis**.

◀ **Fig. 21-7.** Las células precursoras en división en el neuroepitelio (estadios de placa neural y de tubo neural) de los vertebrados están fijadas tanto a la superficie pial (exterior) del tubo neural como a su superficie ventricular (luminal). El núcleo celular se transloca entre estos dos límites en el interior de un cilindro estrecho de citoplasma. Cuando las células están más próximas a la superficie externa del tubo neural, entran en una fase de síntesis de DNA (estadio S); una vez que el núcleo se vuelve a mover hacia la superficie ventricular (estadio G_2) las células precursoras pierden su conexión con la superficie externa y entran en mitosis (estadio M). Cuando ésta se completó, las dos células hijas extienden las prolongaciones nuevamente hacia la superficie externa del tubo neural, y las células precursoras nuevas ingresan en una fase de reposo (G_1) del ciclo celular. En el mismo punto una célula precursora genera tanto otra célula madre que seguirá dividiéndose como una célula hija, un neuroblasto, que no se dividirá más, o dos células hijas posmitóticas.

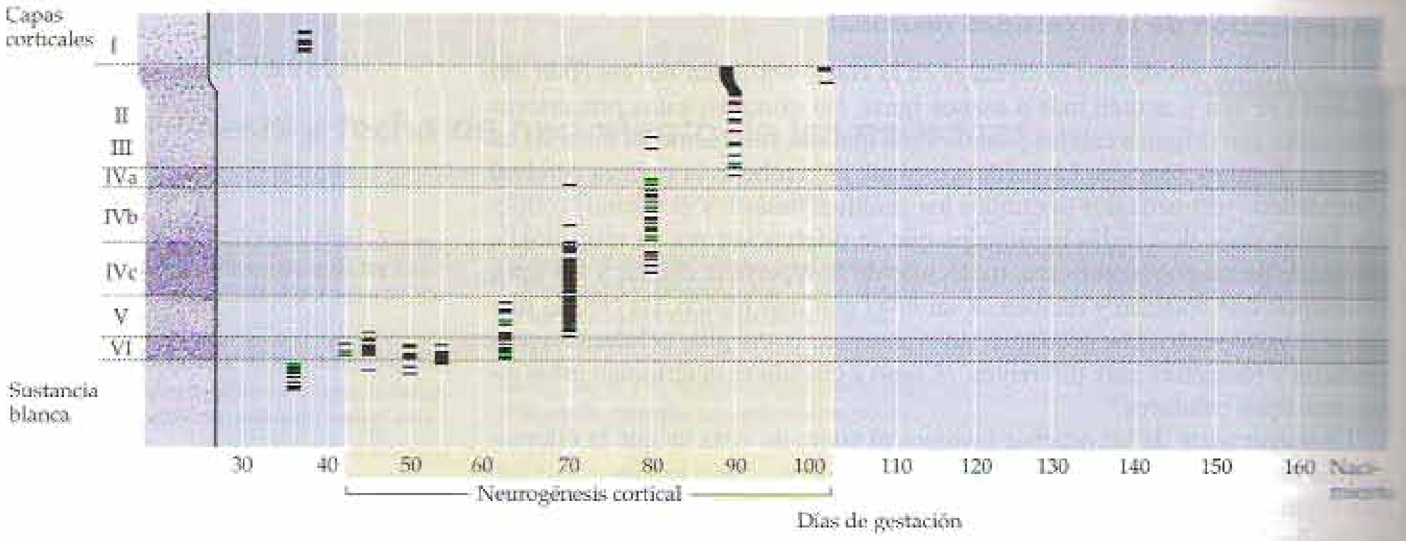


Fig. 21-8. Generación de neuronas corticales durante la gestación de un mono rhesus (período de alrededor de 165 días). Las divisiones celulares finales de los precursores neuronales, determinadas por la incorporación máxima de timidina radiactiva administrada a la madre preñada (véase recuadro E), se desarrollan sobre todo durante la primera mitad de la gestación y están completas aproximadamente en el día embrionario 105. Cada línea horizontal corta representa la posición de una neurona muy marcada por la inyección materna de timidina radiomarcada en el momento indicado por la línea vertical correspondiente. Los números romanos a la izquierda designan las capas corticales. Las primeras células generadas se encuentran en una capa transitoria denominada subplaca (algunas de estas células sobreviven en la sustancia blanca) y en la capa I (las células de Cajal-Retzius). (Tomado de Rakic, 1974.)

Se invocaron interacciones locales similares para explicar la diferenciación de algunas clases de neuronas y de glía en el encéfalo de los vertebrados en desarrollo. Tal vez no sorprenda que muchas de las moléculas de señalización esenciales para los pasos iniciales de la inducción y la regionalización neurales –ácido retinoico, los FGF, BMP, shh y Wnt– influyen en la génesis de clases específicas de neuronas y de glía por medio de interacciones locales célula-célula (véase fig. 21-9). Algunas de las moléculas de señalización adicionales que contribuyen a estos procesos en el encéfalo de los vertebrados son la familia **notch** (muesca) de ligandos de la superficie celular y sus receptores, la familia **delta**, que tienden a mantener los precursores en un estado menos diferenciado. Entre las estructuras diana de estas señales, un subgrupo de genes de factores de transcripción conocidos como **genes bHLH** (que recibe este nombre de un motivo aminoácido hélice-asa-hélice [*helix-loop-helix*] básico compartido que define el dominio de fijación al DNA) surgió como fundamental para la diferenciación ulterior de distintos destinos neurales o gliales.

Estos detalles moleculares proporcionan un resumen del modo en que se establecen las clases celulares generales; sin embargo, en la actualidad no hay una explicación clara y completa del modo en que logra su identidad una clase neuronal específica. Esta brecha en el conocimiento presenta un problema en el empleo de las células madre neurales para generar reemplazos para las clases específicas de células que se pierden en las enfermedades neurodegenerativas o después de una lesión encefálica (véase recuadro A).

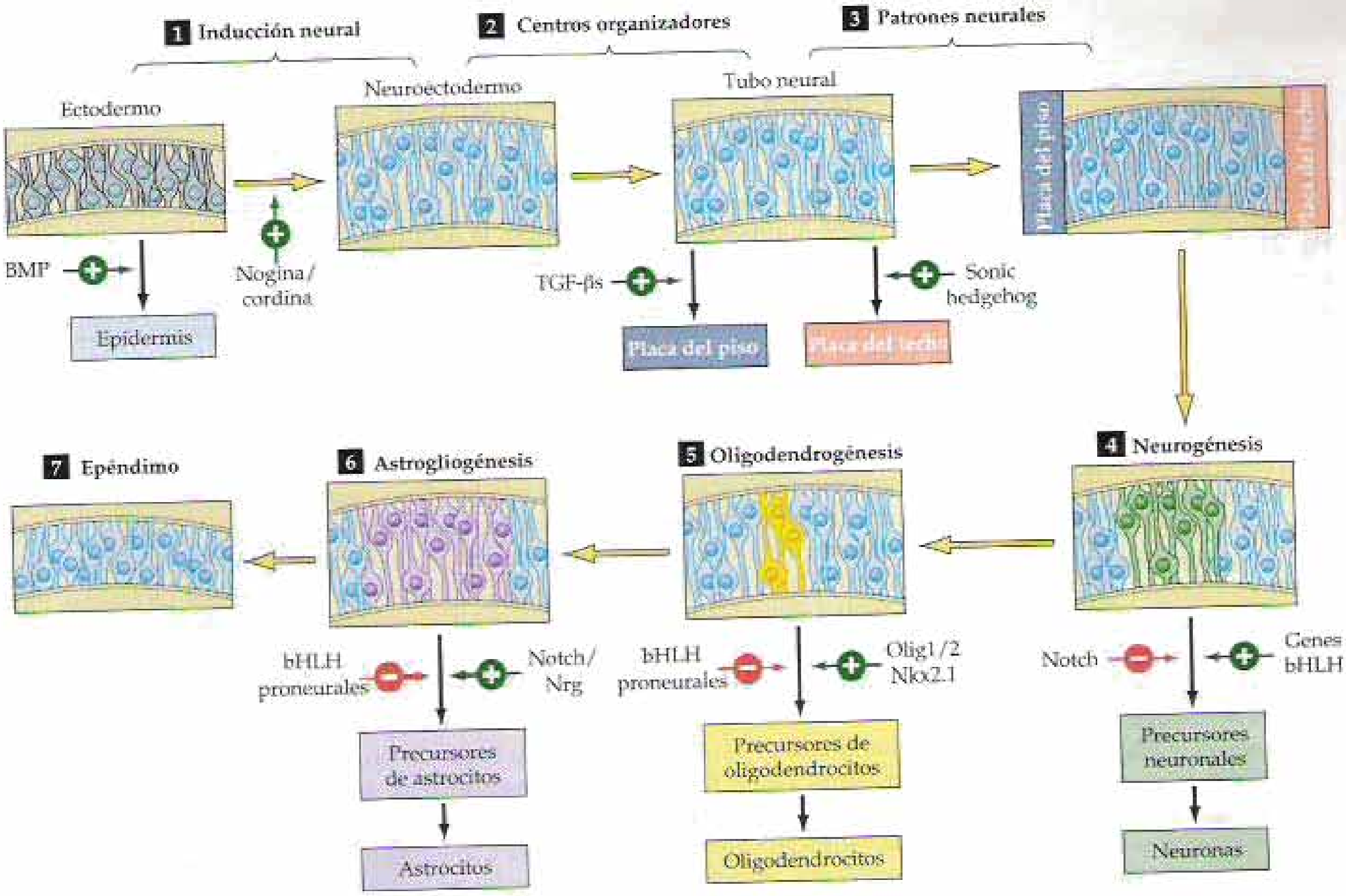

1 Inducción neural
2 Centros organizadores
3 Patrones neurales
Ectodermo
Neuroectodermo
Tubo neural
Placa del piso
Placa del techo
BMP
Epidermis
Nogina/cordina
TGF-βs
Placa del piso
Sonic hedgehog
Placa del techo
7 Epéndimo
6 Astrogliogénesis
5 Oligodendrogénesis
4 Neurogénesis
bHLH proneurales
Notch/Nrg
Precursores de astrocitos
Astrocitos
bHLH proneurales
Olig1/2 Nkx2.1
Precursores de oligodendrocitos
Oligodendrocitos
Notch
Genes bHLH
Precursores neuronales
Neuronas

Fig. 21-9. Mecanismos moleculares y celulares esenciales que guían la diferenciación neuronal y glial en el ectodermo neural. 1-3) Pasos mediante los cuales el ectodermo adquiere su identidad como ectodermo neural. La generación de precursores neurales, o células madre, se basa primero en el equilibrio de las BMP y sus antagonistas endógenos, como nogina y cordina, en el embrión en desarrollo. A continuación, las fuentes locales de señales inductivas, incluidos miembros de la familia de TGF-β y el erizo sónico, establecen gradientes que influyen en las identidades de los precursores neurales ulteriores e identifican los "organizadores" locales (como la placa del piso y la del techo) que definen la identidad celular de los centros de señalización inductiva. 4-7) Pasos supuestos que definen las neuronas, la oligodendroglia y los astrocitos a partir de los precursores neuronales multipotenciales. La actividad equilibrada de señalización de notch y el control transcripcional de los genes proneurales bHLH (nombre basado en su capacidad para desviar las células progenitoras neurales hacia un destino neural diferenciado) influyen en la neurogénesis. Asimismo, la regulación transcripcional antagónica a través de los genes bHLH o de tres factores de transcripción adicionales, Olig1, Olig2 y Nkx2,2, influyen en la generación de la oligodendroglia. Se cree que el antagonismo continuo entre los genes bHLH, la señalización notch y la molécula señal neurregulina (Nrg) influyen en la generación de los astrocitos maduros. Por último, en el encéfalo adulto, las células adyacentes a los ventrículos (que al parecer evitaron ser diferenciadas) se mantienen como células ependimarias. Éstas pueden incluir una subpoblación de células madre neurales (véase recuadro A). (Tomado de Kintner, 2002.)

Migración neuronal

El posicionamiento celular que limita la señalización local depende de la **migración** de neuroblastos posmitóticos en el encéfalo fetal. La migración es una característica ubicua del desarrollo que coloca las células en relaciones espaciales apropiadas. En el sistema nervioso, la migración durante el desarrollo reúne diferentes clases de neuronas de modo que puedan interactuar de forma apropiada. Supuestamente, la localización final de las células nerviosas posmitóticas es en especial importante porque la función neural depende de conexiones precisas entre las neuronas y sus estructuras diana. En resumen, los elementos presinápticos y postsinápticos en desarrollo deben estar en el lugar correcto en el momento apropiado.

Después de su mitosis final en la zona ventricular, la mayoría de los neuroblastos migra por largas distancias. Para las neuronas del sistema nervioso central, esta migración se mantiene dentro de los límites del tubo neural. Sin embargo, las neuronas del sistema nervioso periférico, que provienen de la cresta neural, se originan en células que a menudo recorrieron una distancia considerable a través de varios ambientes embrionarios (véase fig. 21-2). Aun dentro del sistema nervioso central, las importantes distancias recorridas son obvias en los animales grandes como los primates. Por ejemplo, para formar la corteza cerebral, las neuronas a veces deben atravesar varios milímetros desde la zona ventricular hasta la superficie pial.

Actualmente hay bastante información acerca del mecanismo por el cual las neuronas se mueven desde su lugar de origen hasta el destino final. De acuerdo con el área del sistema nervioso en desarrollo en la cual nacen, las neuronas en migración siguen una de dos estrategias. Las células de la cresta neural son guiadas en gran parte a lo largo de vías migratorias distintas por moléculas de adhesión especializadas en la matriz extracelular o por moléculas sobre las superficies de las células en la periferia embrionaria (véase fig. 21-2). En diferentes estadios del desarrollo es probable que se utilicen moléculas similares para guiar el crecimiento axónico (véase cap. 22). Por el contrario, las neuronas de muchas regiones, incluidas la corteza, el cerebelo, el

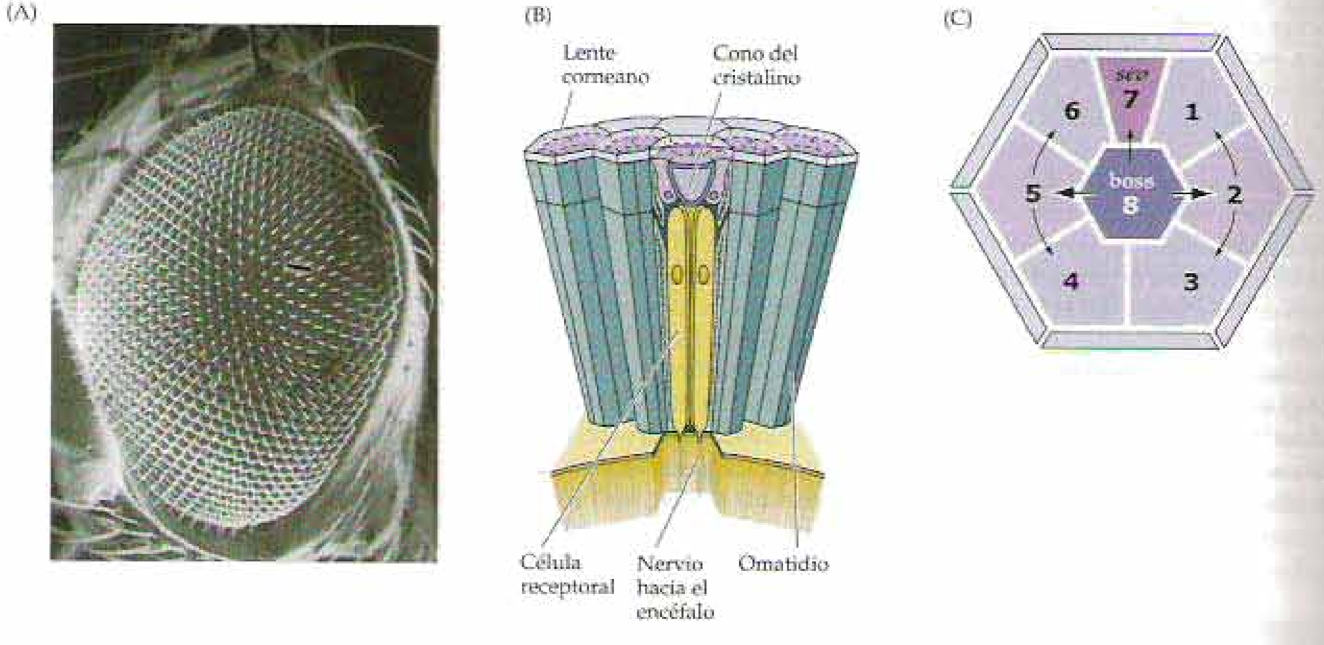


Fig. 21-10. El desarrollo del ojo compuesto de la mosca de la fruta *Drosophila* proporciona un ejemplo del modo en que las interacciones célula-célula pueden determinar el destino celular. **A.** Microfotografía electrónica de barrido del ojo en *Drosophila*. **B.** Diagrama de la estructura del ojo de la mosca. El ojo presenta un conjunto de omatidios idénticos, cada uno formado por un conjunto de ocho fotorreceptores. **C.** Disposición de los fotorreceptores en el interior de cada omatidio y señalización célula-célula que determina su destino. Un ligando unido a la membrana en R8 (producto del gen *boss*) se une a un receptor (codificado por el gen *sevenless*, *sev*) sobre la célula R7. Estas interacciones en general conducen a los cambios en la expresión genética que determinan el destino de una célula R7. Las flechas entre R8 y las células receptoras restantes indican las interacciones necesarias para determinar los destinos de R1-R6. (A, cortesía de T. Venkatesh; B, C, tomados de Rubin, 1989.)

hipocampo y la médula espinal, son guiadas hacia sus destinos finales reptando a lo largo de un tipo particular de célula glial, la **glía radial**, que actúa como guía celular (fig. 21-11).

Las observaciones histológicas de encéfalos de embriones realizadas por Wilhelm His y Ramón y Cajal durante el siglo XIX permitieron afirmar que los neuroblastos reptaban a lo largo de las guías gliales hasta sus ubicaciones finales (fig. 21-11A). Estas observaciones fueron sustentadas por el análisis de imágenes de tejido fijado obtenidas por microscopio electrónico en las décadas de 1960 y 1970 (fig. 21-11B, C), que se ajustaron bien a la relación ordenada entre las fechas de nacimiento y la posición final de distintos tipos ce-

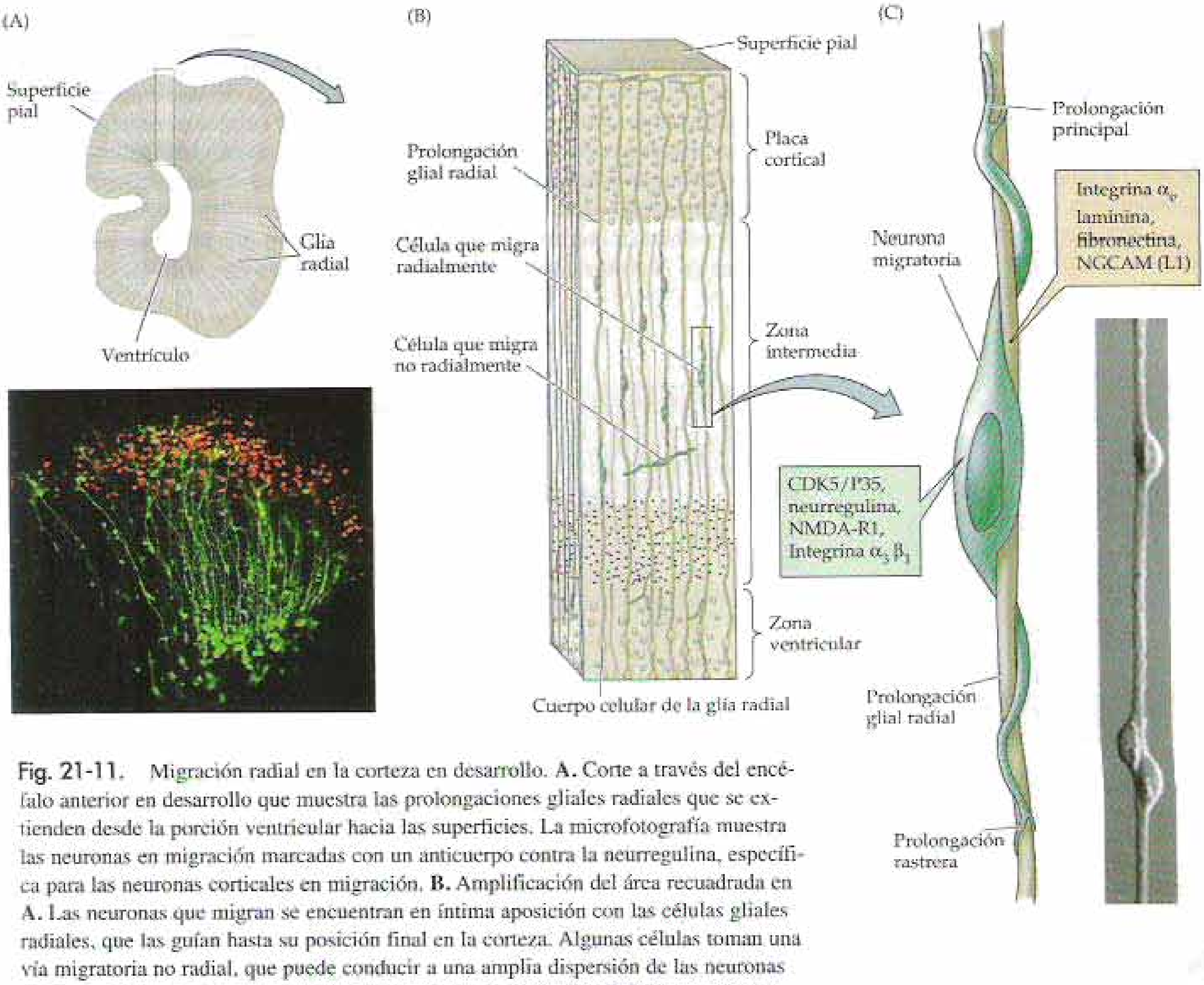

(A)
Superficie pial
Glía radial
Ventrículo
(B)
Superficie pial
Placa cortical
Prolongación glial radial
Célula que migra radialmente
Zona intermedia
Célula que migra no radialmente
Zona ventricular
Cuerpo celular de la glía radial
(C)
Prolongación principal
Integrina α_v
laminina,
fibronectina,
NGCAM (L1)
Neurona migratoria
CDK5/P35,
neurregulina,
NMDA-R1,
Integrina $\alpha_3\beta_1$
Prolongación glial radial
Prolongación rastrera

Fig. 21-11. Migración radial en la corteza en desarrollo. **A.** Corte a través del encéfalo anterior en desarrollo que muestra las prolongaciones gliales radiales que se extienden desde la porción ventricular hacia las superficies. La microfotografía muestra las neuronas en migración marcadas con un anticuerpo contra la neurregulina, específica para las neuronas corticales en migración. **B.** Amplificación del área recuadrada en **A.** Las neuronas que migran se encuentran en íntima aposición con las células gliales radiales, que las guían hasta su posición final en la corteza. Algunas células toman una vía migratoria no radial, que puede conducir a una amplia dispersión de las neuronas derivadas del mismo precursor (véase recuadro F). **C.** Un único neuroblasto migra a partir de una prolongación glial radial (sobre la base de la reconstrucción seriada de los cortes en ME y de ensayos in vitro de migración, como se muestra en la microfotografía acompañante). Las moléculas de adhesión celular y otras moléculas o receptores de señalización que se encuentran sobre la superficie de la neurona (verde) o la prolongación glial radial (tostado) están indicadas en los recuadros respectivos. (Tomado de Rakic, 1974; microfotografías cortesía de E. S. Anton y P. Rakic).

lulares en el cerebelo y la corteza cerebral (véase fig. 21-7 y recuadro E). Luego, innovaciones en los sistemas de cultivo celular y de microscopia óptica hicieron posible observar directamente el proceso de migración. Si se aíslan células gliales radiales y neuronas inmaduras del cerebelo, y se mezclan juntas in vitro, las neuronas se fijan a las células gliales, adoptan la forma característica de las células en migración observadas in vivo y comienzan a moverse a lo largo de las prolongaciones gliales. En realidad, los componentes de las membranas de las células gliales, cuando están revestidos por fibras delgadas de vidrio, soportan este tipo de migración normal. Al parecer, varias moléculas de adhesión de la superficie celular y la matriz extracelular, así como moléculas de transducción de señales asociadas median este proceso. Muchas de estas moléculas también son esenciales para los pasos ulteriores en el desarrollo neural, como el crecimiento y la guía de los axones (véase cap. 22). Si bien en muchas regiones del encéfalo, sobre todo en las que dan origen a grupos de células nucleares, las neuronas migran sin el beneficio de las guías gliales (recuadro F), la migración a lo largo de las fibras de la glía radial siempre se observa en las regiones donde las células están organizadas en capas, como la corteza motora, el hipocampo y el cerebelo. Tanto en observaciones neuropatológicas como en algunos estudios moleculares y genéticos más recientes se indicó que algunas formas de retardo mental, epilepsia y otros problemas neurológicos surgen por una migración anormal de las neuronas de la corteza cerebral (véase recuadro B en cap. 18).

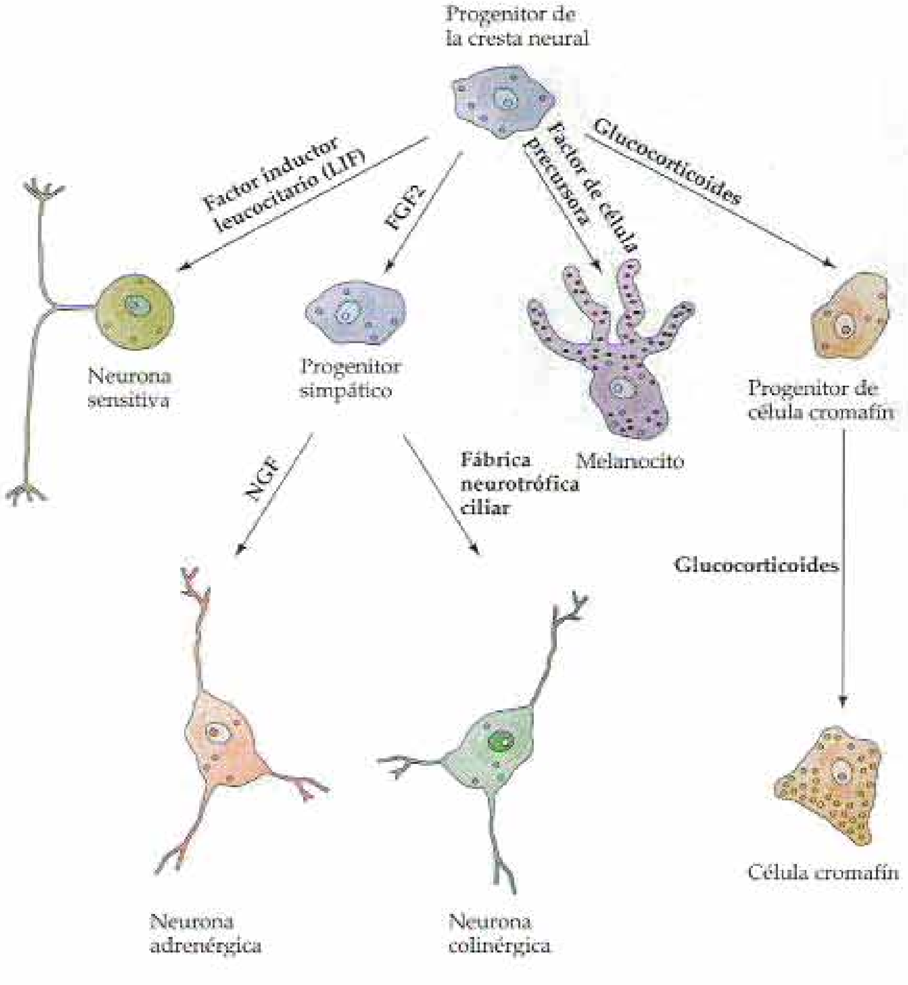

Progenitor de la cresta neural
Factor inductor leucocitario (LIF)
FGF2
Factor de célula precursora
Glucocorticoides
Neurona sensitiva
Progenitor simpático
Melanocito
Progenitor de célula cromafín
NGF
Fábrica neurotrófica ciliar
Glucocorticoides
Neurona adrenérgica
Neurona colinérgica
Célula cromafín

Fig. 21-12. Señalización celular durante la migración de células de la cresta neural. El establecimiento de cada tipo precursor descansa sobre las señales provistas por una de varias hormonas peptídicas específicas. La disponibilidad de cada señal depende de la vía migratoria.

Recuadro F

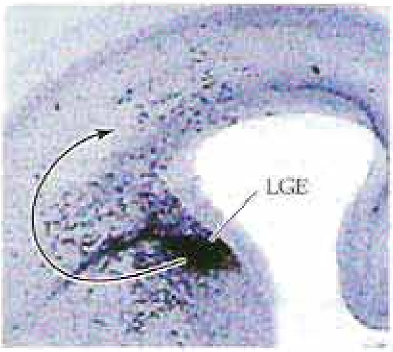
Preparación: migración neuronal a largas distancias

Durante muchos años los neurobiólogos del desarrollo aceptaron que la posición era el destino en el encéfalo en desarrollo. Por ejemplo, si una neurona se encontraba en el tálamo, el cerebelo o la corteza cerebral en el encéfalo adulto, muy probablemente provenía de una célula progenitora neural en la región del encéfalo embrionario que daba origen al tálamo, el cerebelo o la corteza cerebral. La identificación de los rombómeros y los indicios ulteriores de que estos dominios eran compartimientos entre los que se desarrolla una escasa mezcla de las células reforzó esta noción. No obstante, algunas observaciones señalaron que es posible que toda la neurogénesis no sea local y finalmente condujeron a una idea nueva del modo en que las clases neuronales en distintas regiones encefálicas se integran en estructuras y circuitos maduros.

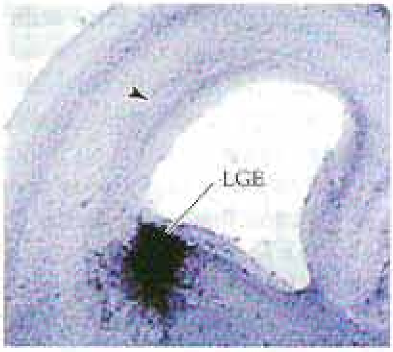
La indicación inicial de esta tendencia de los subgrupos de neuronas a moverse llegó a fines de la década de 1960 con un informe de que las neuronas del pulvinar, un núcleo talámico que se suponía provenía del diencéfalo, se generaban en realidad en el telencéfalo. Esta observación recibió poca atención hasta mediados de la década de 1980, cuando en una serie de experimentos en los que se utilizaron quimeras de pollo/codorniz se sugirió que una porción importante de las células granulares del cerebelo (neuronas pequeñas de circuito local) se generaba en realidad fuera del rombencéfalo (la región embrionaria asociada con la generación del cerebelo). Se creía que la mayor parte de estas células extrínsecas migraba desde el mesencéfalo (asociado con la generación del colículo superior e inferior en el encéfalo adulto) hacia la capa de células granulares externas del cerebelo. En conjunto, estos hallazgos implicaban que las estructuras encefálicas adultas podrían derivar de una amplia gama de subdivisiones del encéfalo embrionario.

Aproximadamente al mismo tiempo, varios investigadores observaron una proporción pequeña pero constante de células en la corteza cerebral cuya vía de migración al parecer era tangencial más que radial (a través de guías gliales radiales). Estas observaciones fueron el centro de un intenso debate que no obstante no permitió explicar la importancia de los aparentes "escapados" del marco de trabajo de la migración radial en la corteza en desarrollo. Más aún, en un análisis de linaje se sugirió que tal vez las neuronas de proyección corticales, las interneuronas, los astrocitos y la oligodendroglia no derivaban de los mismos pools de precursores. Hubo poco consenso acerca de estas observaciones dispares hasta mediados de la década de 1990 cuando varios grupos reconocieron que había una migración masiva de células desde el encéfalo anterior ventral –la región de la eminencia ganglionar que da origen al núcleo caudado, el putamen y el globo pálido– hasta la corteza cerebral (fig. A). Más aún, estas células derivadas de la porción anterior no eran sólo cualquier tipo celular; constituían clases definidas de interneuronas GABAérgicas en la corteza y el bulbo olfatorio, así como la oligodendroglia

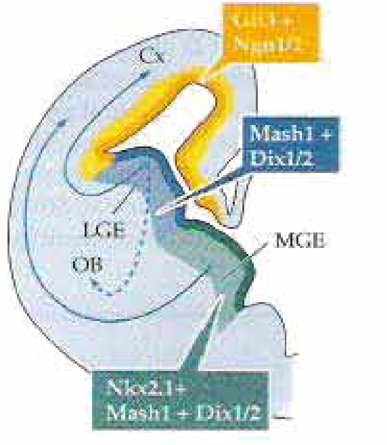
(A)



(C)



(B)



A. Migración de células desde el encéfalo anterior ventral hasta la neocorteza durante la gestación tardía en el ratón. Se colocó un marcador en la eminencia ganglionar lateral, y se pueden observar las células marcadas que se dirigen hacia la corteza y residen en la placa cortical en desarrollo. **B.** Diagrama de los reguladores transcripcionales asociados con las divisiones primarias de la eminencia ganglionar (lateral y medial) y las vías migratorias básicas que adoptan estas células en cada división (flechas). **C.** Disminución de la migración de las células desde el encéfalo anterior ventral en ratones con mutaciones nulas de Dlx1 y Dlx2 (que se expresan en toda la eminencia ganglionar lateral y medial).

(continúa)

Recuadro F *(cont.)*

Preparación: migración neuronal a largas distancias

de la totalidad del encéfalo anterior. Las interneuronas granulares y periglomulares recién generadas en el bulbo olfatorio maduro derivan de un remanente de la eminencia ganglionar denominado zona subventricular anterior, que persiste en la superficie de los ventrículos laterales maduros.

Un mosaico de reguladores transcripcionales cuya expresión y actividad está restringida a distintos dominios en el encéfalo anterior ventral orquesta esta migración a larga distancia de distintos tipos celulares (fig. B). Cuando mutan subgrupos de estos factores de transcripción, la migración de las células desde el encéfalo anterior ventral hasta la corteza está espectacularmente disminuida (fig. C) y la cantidad de interneuronas GABAérgicas está reducida de modo similar. Los mecanismos para especificar la identidad, la migración y el destino de las células aún se desconocen; no obstante, al parecer esta diversidad regional es una característica constante de la neurogénesis en los encéfalos de los mamíferos. Sin embargo, no todas las neuronas participan en esa migración a larga distancia. Por ejemplo, en el encéfalo humano algunas interneuronas GABAérgicas se generan localmente en el rudimento cortical, además de las que migran desde el encéfalo anterior ventral. Al parecer, estas interneuronas generadas localmente utilizan la misma vía migratoria glial radial que sus vecinas glutamatérgicas.

La importancia evolutiva y funcional de esta mezcla de descendientes de progenitores en distintas regiones encefálicas aún se desconoce. Tal vez la gama y la cantidad de interacciones célula-célula necesarias para generar tipos celulares funcionalmente distintos sea tan grande que la población apropiada sólo puede determinarse si se exponen subgrupos de células a distintos entornos, y luego se hace que esas células actúen como mensajeros para enviar señales moleculares adicionales en una localización nueva. Cualquiera sea el propósito de este arduo viaje, su consecuencia es el establecimiento ordenado de la diversidad celular en algunas regiones encefálicas.

Bibliografía

Anderson, S. A., D. D. Eisenstat, L. Shi y J. L. Rubenstein (1997) Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: Dependence of *Dlx* genes. Science 278: 474-476.

He, W., C. Ingraham, L. Rising, S. Goderie y S. Temple (2001) Multipotent stem cells from the mouse basal forebrain contribute GABAergic neurons and oligodendrocytes to the cerebral cortex during embryogenesis. J. Neurosci. 21: 8854-8862.

Martínez, S. y R. M. Alvarado-Mallart (1989) Rostral cerebellum originates from the caudal portion of the so-called "mesencephalic" vesicle: A study using chick/ quail chimeras. Eur. J. Neurosci. 6: 549-560.

Parnavelas, J. G., J. A. Barfield, E. Franke y M. B. Luskin (1991) Separate progenitor cells give rise to pyramidal and nonpyramidal neurons in the rat telencephalon. Cereb. Cortex 1: 463-468.

Rakic, P. y R. L. Sidman (1969) Telencephalic origin of pulvinar neurons in the fetal human brain. Z. Anat. Entwicklungs-gesch. 129: 53-82.

Wichterle, H., D. H. Turnbull, S. Nery, G. Fishell y A. Álvarez-Buylla (2001) In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. Development 128: 3759-3771.

Se sabe relativamente poco acerca de los mensajes específicos que reciben las neuronas a medida que migran en el sistema nervioso central. Sin embargo, la movilización a través de un medio ambiente celular cambiante tiene, sin duda, efectos importantes sobre la diferenciación de las neuronas. Estos efectos están mejor documentados en la migración de las células de la cresta neural, donde los caminos migratorios de las células precursoras se relacionan tanto con su posición final en el cuerpo como con su identidad neuronal. Las distintas señales a lo largo de estas vías pueden ser moléculas secretadas (incluidas algunas de las hormonas peptídicas utilizadas en períodos anteriores para la inducción neural), ligandos y receptores de la superficie celular (moléculas de adhesión y otras señales) o moléculas de la matriz extracelular (véase cap. 22). Estas señales se encuentran disponibles en las somitas, algunas estructuras epiteliales viscerales como la aorta dorsal en desarrollo, células mesenquimáticas derivadas del mesodermo y las propias células de la cresta neural.

Es muy importante que factores de crecimiento hormonales peptídicos específicos puedan causar la diferenciación de las células de la cresta neural en distintos fenotipos (fig. 21-12). Estos efectos dependen de la localización de la célula precursora neuronal a lo largo de una vía migratoria, con señales diferentes disponibles en distintos puntos. Estas señales dependientes de la posición tal vez no están limitadas al sistema nervioso periférico: en el cerebelo, por ejemplo, los diversos patrones de genes se expresan en neuronas granulares migratorias en distintas localizaciones, lo que implica la presencia de diferentes señales (aún no conocidas) a lo largo de la vía de migración.

Por lo tanto, la migración neuronal implica mucho más que la mecánica de la movilización de células de un lado a otro. Como en el caso de los acontecimientos inductivos durante la formación inicial del sistema nervioso, los movimientos estereotipados ponen en contacto las diferentes clases de células entre sí, y brindan así un medio para limitar la señalización intercelular a tiempos y lugares específicos.

Resumen

El desarrollo inicial del sistema nervioso depende de una interacción intrincada de movimientos celulares y señales inductivas. Además de un establecimiento temprano de la identidad regional y la posición celular como resultado de la morfogénesis, se necesitan migraciones sustanciales de los precursores neuronales para la diferenciación ulterior de distintas clases de neuronas y la formación eventual de patrones especializados de conexiones sinápticas (véase cap. 22). El destino de las células precursoras individuales no está determinado simplemente por su historia mitótica; más bien, la información requerida para la diferenciación surge principalmente de las interacciones entre las células en desarrollo y la actividad ulterior de distintos reguladores transcripcionales. Todos estos acontecimientos dependen de las mismas categorías de fenómenos moleculares y celulares: señalización célula-célula, cambios en la motilidad y la adhesión, regulación transcripcional y, por último, cambios específicos de la célula en la expresión genética. Las moléculas que participan en la señalización durante el desarrollo encefálico en fase temprana son las mismas que las señales utilizadas por las células maduras: hormonas, factores de transcripción, otros segundos mensajeros (véase cap. 7) y moléculas de adhesión celular. Como podría esperarse, la identificación y la caracterización de estas moléculas en el encéfalo en desarrollo permitieron comenzar a explicar distintos defectos neurológicos congénitos. La señalización y la regulación de la expresión genética durante el desarrollo neural en fase temprana son en especial vulnerables para los efectos de las mutaciones genéticas y las acciones de muchos fármacos y toxinas que pueden comprometer la generación de un sistema nervioso normal.

Lecturas adicionales

Revisiones

Anderson, D. J. (1993) Molecular control of cell fate in the neural crest: The sympathoadrenal Annu. Rev. Neuroc-.16: 129-158.

Caviness, V. S. (h.) y P. Rakic (1978) Mechanisms of cortical development: A view from mutations in mice. Annu. Rev. Neurosci. 1: 297-326.

Francis, N. J. y S. C. Landis (1999) Cellular and molecular determinants of sympathetic neuron development. Annu. Rev. Neurosci. 22: 541-566.

Hatten, M. E. (1993) The role of migration in central nervous system neuronal development. Curr. Opin. Neurobiol. 3: 38-44.

Ingham, P. (1988) The molecular genetics of embryonic pattern formation in *Drosophila*. Nature 335: 25-34.

Jessell, T. M. y D. A. Melton (1992) Diffusible factors in vertebrate embryonic induction. Cell 68: 257-270.

Kessler, D. S. y D. A. Melton (1994) Vertebrate embryonic induction: Mesodermal and neural patterning. Science 266: 596-604.

Keynes, R. y R. Krumlauf (1994) *Hox* genes and regionalization of the nervous system. Annu. Rev. Neurosci. 17: 109-132.

Kintner C. (2002) Neurogenesis in embryos and in adult neural stem cells. J. Neurosci. 22: 639-643.

Lewis, E. M. (1992) The 1991 Albert Lasker Medical Awards. Clusters of master control genes regulate the development of higher organisms. JAMA 267: 1524-1531.

Linney, E. y A.-S. Lamantia (1994) Retinoid signaling in mouse embryos. Adv. Dev. Biol. 3: 73-114.

Rice, D. S. y T. Curran (1999) Mutant mice with scrambled brains: Understanding the signaling pathways that control cell positioning in the CNS. Genes Dev. 13: 2758-2773.

Rubenstein, J. L. R. y P. Rakic (1999) Genetic control of cortical development. Cerebral Cortex 9: 521-523.

Sanes, J. R. (1989) Extracellular matrix molecules that influence neural development. Annu. Rev. Neurosci. 12: 491-516.

Selleck, M. A., T. Y. Scherson y M. Bronner-Fraser (1993) Origins of neural crest cell diversity. Dev. Biol. 159: 1-11.

Zipursky, S. L. y G. M. Rubin (1994) Determination of neuronal cell fate: Lessons from the R7 neuron of *Drosophila*. Annu. Rev. Neurosci. 17: 373-397.

Artículos originales importantes

Anchan, R. M., D. P. Drake, C. F. Haines E. A. Gerwe y A.-S. Lamantia (1997) Disruption of local retinoid-mediated gene expression accompanies abnormal development in the mammalian olfactory pathway. J. Comp. Neurol. 379: 171-184.

Angevine, J. B. y R. L. Sidman (1961) Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. Nature 192: 766-768.

Bulfone, A., L. Puelles, M. H. Porteus, M. A. Frohman, G. R. Martin y J. L. Rubenstein (1993) Spatially restricted expression of Dlx-1, Dlx-2 (Tes-1), Gbx-2, and Wnt-3 in the embryonic day 12.5 mouse forebrain defines potential transverse and longitudinal segmental boundaries. J. Neurosci. 13: 3155-3172.

Eksioglu, Y. Z. y otros 12 (1996) Periventricular heterotopia: An X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. Neuron 16: 77-87.

Ericson, J., S. Morton, A. Kawakami, H. Roelink y T. M. Jessell (1996) Two critical periods of sonic hedgehog signaling required for the specification of motor neuron identity. Cell 87: 661-673.

Galileo, D. S., G. E. Gray, G. C. Owens, J. Majors y J. R. Sanes (1990) Neurons and glia arise from a common progenitor in chicken optic tectum: Demonstration with two retroviruses and cell type-specific antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 458-462.

Gray, G. E. y J. R. Sanes (1991) Migratory paths and phenotypic choices of clonally related cells in the avian optic tectum. Neuron 6: 211-225.

Hafen, E., K. Basler, J. E. Edstroem y G. M. Rubin (1987) *Sevenless*, a cell-specific homeotic gene of *Drosophila*, encodes a putative transmembrane receptor with a tyrosine kinase domain. Science 236: 55-63.

Hemmati-Brivanlou, A. y D. A. Melton (1994) Inhibition of activin receptor signaling promotes neuralization in Xenopus. Cell 77: 273-281.

Kramer, H., R. L. Cagan y S. L. Zipursky (1991) Interaction of bride of sevenless membrane-bound ligand and the sevenless tyrosine-kinase receptor. Nature 352: 207-212.

Landis, S. C. y D. L. Keefe (1983) Evidence for transmitter plasticity in vivo: Developmental changes in properties of cholinergic sympathetic neurons. Dev. Biol. 98: 349-372.

Liem, K. F. (h.), G. Tremml y T. M. Jessell (1997) A role for the roof plate and its resident TGFb-related proteins in neuronal patterning in the dorsal spinal cord. Cell 91: 127-138.

McMahon, A. P. y A. Bradley (1990) The *wnt-1 (int-1)* protooncogene is required for the development of a large region of the mouse brain. Cell 62: 1073-1085.

Noden, D. M. (1975) Analysis of migratory behavior of avian cephalic neural crest cells. Dev. Biol. 42: 106-130.

Patterson, P. H. y L. L. Y. Chun (1977) The induction of acetylcholine synthesis in primary cultures of dissociated rat sympathetic neurons. Dev. Biol. 56: 263-280.

Rakic, P. (1971) Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebral cortex. A Golgi and electronmicroscopic study in *Macacus rhesus*. J. Comp. Neurol. 141: 283-312.

Rakic, P. (1974) Neurons in rhesus monkey visual cortex: Systematic relation between time of origin and eventual disposition. Science 183: 425-427.

Sauer, F. C. (1935) Mitosis in the neural tube. J. Comp. Neurol. 62: 377-405.

Spemann, H. y H. Mangold (1924) Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. Translated into English by V. Hamburger and reprinted in *Foundations of Experimental Embryology*, B. H. Willier y J. M. Oppenheimr (eds.) (1974). New York: Hafner Press.

Stemple, D. L. y D. J. Anderson (1992) Isolation of a stem cell for neurons and glia from the mammalian neural crest. Cell 71: 973-985.

Walsh, C. y C. L. Cepko (1992) Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the cerebral cortex. Science 255: 434-440.

Yamada, T., M. Placzek, H. Tanaka, J. Dodd y T. M. Jessell. (1991) Control of cell pattern in the developing nervous system. Polarizing activity of the floor plate and notochord. Cell 64: 635-647.

Zimmerman, L. B, J. M. De Jesus-Escobar y R. M. Harland (1996) The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. Cell 86: 599-606.

Libros

Lawrence, P. A. (1992) *The Making of a Fly: The Genetics of Animal Design*. Oxford: Blackell Scientific.

Moore, K. L. (1988) *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company.

Capítulo 22

Construcción de los circuitos neurales

Aspectos generales

Una vez que las neuronas se generaron y migraron hasta sus posiciones finales, se deben establecer dos características esenciales de los circuitos neurales. En primer lugar las células nerviosas de diferentes regiones se deben unir a través de las vías axónicas. Segundo, se deben formar conexiones sinápticas ordenadas entre las parejas presinápticas y postsinápticas apropiadas. Por lo tanto, los mecanismos celulares que generan la extensión axónica y la formación de sinapsis son los determinantes principales de los circuitos neurales que finalmente controlarán el comportamiento. El crecimiento dirigido de los axones y el reconocimiento de las estructuras diana sinápticas está mediado por una especialización en el extremo de cada axón en crecimiento denominado cono de crecimiento. Los conos de crecimiento detectan y responden a moléculas de señalización que identifican las vías correctas, prohíben las trayectorias incorrectas y por último facilitan las asociaciones sinápticas funcionales. Entre éstas se incluyen las moléculas de adhesión de la superficie celular y señales difusibles que atraen o repelen a los axones en crecimiento. Además, los factores de crecimiento secretados influyen en el crecimiento axónico y en la formación de sinapsis y regulan las cantidades apropiadas de conexiones entre los axones y sus estructuras diana. Como se observa en otros casos de comunicación intercelular, distintos receptores y moléculas de segundos mensajeros traducen las señales que proporciona el cono de crecimiento. Por lo tanto, las señales célula-célula inician acontecimientos intracelulares que subyacen al crecimiento dirigido del axón, la conversión del cono de crecimiento en una especialización presináptica y la elaboración de un sitio postsináptico definido. Los resultados finales de los procesos dinámicos constituyen muchas vías axónicas centrales y periféricas bien definidas, así como circuitos neurales complejos que permiten que los animales se comporten de formas siempre más sofisticadas a medida que maduran.

Cono de crecimiento axónico

Entre las numerosas características extraordinarias del desarrollo del sistema nervioso, una de las más fascinantes es la capacidad de los axones en crecimiento para navegar a través de milímetros o incluso centímetros, por un terreno embrionario complejo, con el objeto de encontrar patrones sinápticos apropiados. En 1910, Ross G. Harrison, quien observó por primera vez los axones que se extendían en un renacuajo viviente in vitro, señaló que "las fibras en crecimiento están dotadas claramente de una energía considerable y tienen el poder para trazar el camino a través del protoplasma sólido o semisólido de las células del tubo neural. No obstante, todavía estamos a oscuras en relación con las condiciones que las guían hasta puntos específicos".

Las observaciones de Harrison indican las características fundamentales del crecimiento axónico. Primero, la energía y el poder de los axones en crecimiento reflejan las propiedades celulares del **cono de crecimiento**, una estructura especializada en el extremo del axón que se extiende. Los conos de crecimiento son estructuras sumamente móviles que exploran el ambiente extracelular, determinan la dirección del crecimiento y luego guían la extensión del axón en esa dirección. La característica morfológica primaria de un cono de crecimiento es una expansión laminar del axón en crecimiento en su extremo denominada **lamelapodio**. Cuando se los examina in vitro, muchas prolongaciones finas denominadas **filopodios** se forman y desaparecen rápidamente de la expansión terminal, al igual que dedos que se extienden para palpar el ambiente (fig. 22-1). Los mecanismos celulares que subyacen a estos movimientos complejos de búsqueda se convirtieron en el centro de los estudios de biología celular del crecimiento y la guía de los axones. Este aspecto de la movilidad del cono de crecimiento refleja una reorganización controlada y rápida de los elementos del citoesqueleto –sobre todo las moléculas relacionadas con el **citoesqueleto de actina**– que modulan los cambios en la forma del cono de crecimiento y por último el recorrido del axón a través de los tejidos en desarrollo. Estas reorganizaciones están reguladas por señales traducidas desde el entorno mediante receptores y canales sobre la superficie extracelular del cono de crecimiento (véase más adelante y fig. 22-2). Por lo tanto, el cono de crecimiento puede utilizar mecanismos basados en la actina y otros mediados por el citoesqueleto para generar fuerza, producir extensión de filopodios y promover así una mayor exploración del ambiente local.

Santiago Ramón y Cajal, contemporáneo de Harrison, señaló además que cuando los conos de crecimiento se mueven a lo largo de una vía establecida por otros axones pioneros, tienden a adoptar una forma simple (véase fig. 22-3B). Por el contrario, cuando un axón en crecimiento se extiende por primera vez en una dirección nueva o alcanza una región donde se debe elegir la dirección a tomar, la estructura (y presumiblemente la motilidad) de su cono de crecimiento sufre cambios espectaculares. El cono de crecimiento se aplana y extiende muchos filopodios, en gran parte como lo hace en una placa de cultivo, lo que sugiere una búsqueda activa de señales apropiadas para dirigir el crecimiento ulterior. Estos cambios en la forma del cono de crecimiento en los "puntos de decisión" se observaron tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. En la periferia los conos de crecimiento de las neuronas motoras sufren cambios de forma a medida que ingresan en los primordios de los músculos en las extremidades inmaduras, y presumiblemente facilitan la selección de estructuras diana apropiadas en la musculatura en desarrollo. En el sistema nervioso central los conos de crecimiento en la médula espinal, los nervios olfatorio y óptico en desarrollo también cambian de forma cuando alcanzan puntos críticos de su trayectoria. Un ejemplo de la importancia funcional de la exploración del cono de crecimiento es la decisión que toman subgrupos de axones retinianos en el quiasma óptico donde el cruzamiento o la decusación parcial de los axones retinianos es importante para establecer el circuito para la visión binocular. Los conos de crecimiento de los axones retinianos se hacen más lentos y adquieren una forma compleja a medida que "deciden" si deben cruzar la línea media o no. Tal vez no sea sorprendente que este comportamiento del cono de crecimiento refleje una combinación de señales moleculares locales en el quiasma óptico en desarrollo y la identidad de las células ganglionares retinianas sobre la base de la posición en la retina (recuadro A).

Señales no difusibles para la guía del axón

El comportamiento complejo de los conos de crecimiento durante la extensión axónica sugiere la presencia de señales específicas que hacen que el cono de crecimiento se mueva en una dirección particular. Además, el propio cono de crecimiento debe tener un conjunto especializado de receptores y mecanismos de transducción para responder a estas señales. Las señales en sí –las "condición(es) que guía(n) ....a los conos de crecimiento", como lo manifestara Harrison– aún son difíciles de comprender más de medio siglo después de las observaciones iniciales del crecimiento axónico. En los últimos 30 años se estableció la identidad de algunas de las moléculas relevantes. Estas señales comprenden un grupo grande de moléculas asociadas con la **adhesión celular** y el reconocimiento célula-célula en todo el organismo, así como con la motilidad dirigida del axón o el cono de crecimiento en el siste-

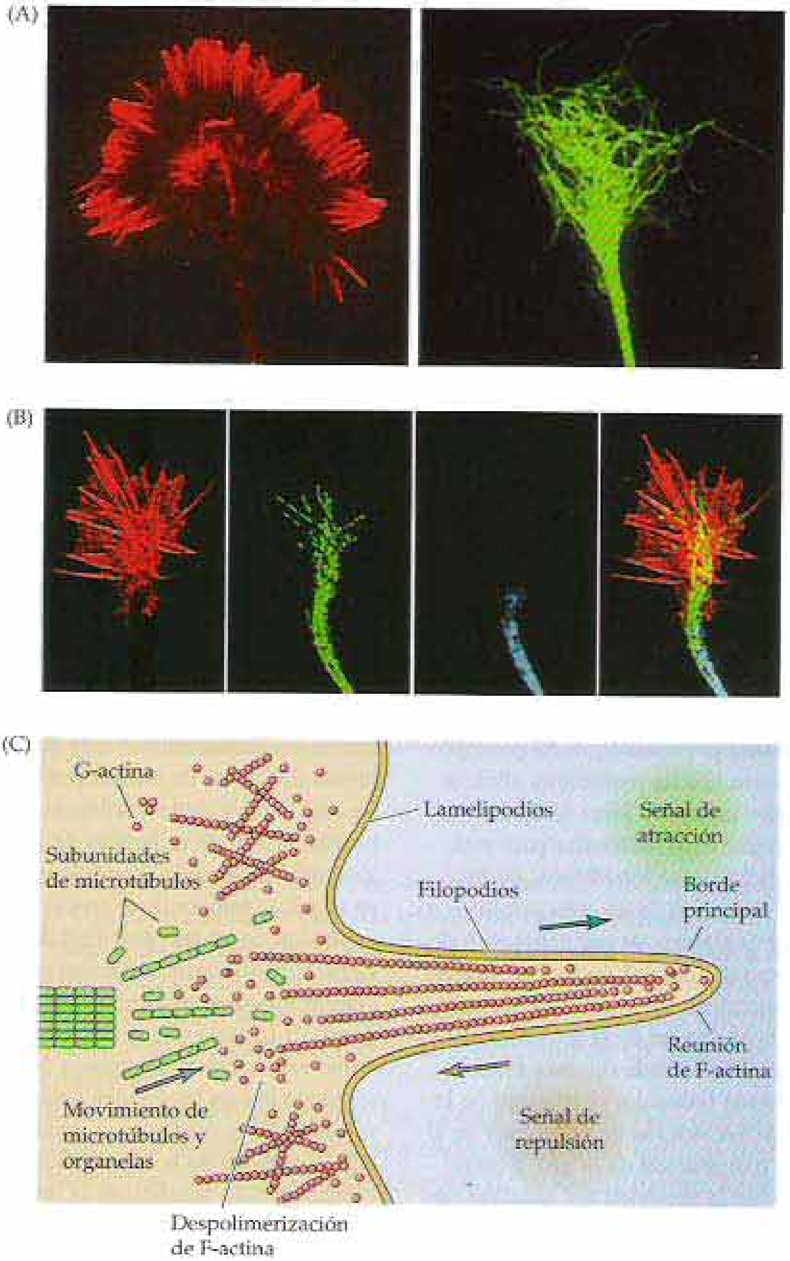


Fig. 22-1. Estructura básica del cono de crecimiento. **A.** Un cono de crecimiento de una neurona de un ganglio sensitivo, marcada para actina (*rojo*) y tubulina (*verde*). La actina predomina en las extensiones de los filopodios del cono de crecimiento. La tubulina es la proteína predominante en el citoesqueleto del axón, y se extiende en el lamelipodio del cono de crecimiento. **B.** Se observan distintas clases de actina y tubulina en regiones separadas. A la izquierda, la actina filamentosa (F-actina; roja) está enriquecida en los lamelipodios del cono de crecimiento. Los microtúbulos tirosinados son los componentes primarios de la región laminar del cono de crecimiento (izquierda centro; verde). Los microtúbulos actilados están restringidos a la región axónica (derecha centro; azul). En el extremo derecho, una imagen fusionada muestra la distribución restringida de cada elemento distinto del citoesqueleto. **C.** Distribución y dinámica de los elementos del citoesqueleto en el cono de crecimiento. La actina globular (G-actina) se puede incorporar en F-actina en el borde principal del filopodio en respuesta a señales de atracción. Las señales repulsivas apoyan el desensamble y el flujo retrógrado de C-actina hacia el lamelipodio. Los microtúbulos organizados constituyen el centro de citoesqueleto del axón, mientras que los microtúbulos dinámicos y más ampliamente dispersos, o las subunidades de microtúbulos se encuentran en aposición con la F-actina y la G-actina en el lamelipodio. (A, cortesía de X. Zhou y W. Snider; B, cortesía de E. Dent y F. Gertler; C, tomado de Kolodkin y col., 2003).

Recuadro A

Elección de lados: guía del axón en el quiasma óptico

El requerimiento funcional de que un subgrupo de axones provenientes de las células ganglionares de la retina en cada ojo cruce mientras el resto se proyecta hacia el lado homolateral del encéfalo se predijo sobre la base de los principios ópticos –principalmente los de Isaac Newton– y lo confirmaron (mucho después) neuroanatomistas y neurofisiólogos (véase cap. 11). El cruce o decusación parcial de los axones retinianos es más notable en los primates, incluidos los seres humanos, en los que aproximadamente el 50% de los axones cruza y la otra mitad no lo hace. Todos los otros mamíferos tienen proyecciones retinianas cruzadas y directas; sin embargo, el porcentaje de axones directos disminuye desde el 20%-30% en los carnívoros hasta menos del 5% en la mayoría de los roedores. La frecuencia de axones directos se reduce aun más en otros vertebrados; por lo tanto, en los anfibios, los peces y las aves la mayoría o todas las proyecciones retinianas son cruzadas. Por razones funcionales y evolutivas, la decusación parcial de las vías retinianas y su extensión variable en diferentes especies estimuló la imaginación de los biólogos y otras personas interesadas en la visión.

Para los neurobiólogos del desarrollo este fenómeno plantea un interrogante obvio: ¿De qué modo las células ganglionares de la retina eligen los lados de modo que algunas se proyectan hacia el lado contralateral y otras hacia el mismo lado? Esta pregunta es fundamental para comprender cómo se organiza la proyección visual periférica para construir dos mapas precisos de los hemicampos visuales que superponen los puntos del espacio que ven en conjunto ambos ojos (véase cap. 11). También se manifiesta sobre la cuestión más general en el desarrollo neural acerca de cómo los axones distinguen los blancos homolaterales y contralaterales.

Está claro que la lateralidad de los axones retinianos está determinada por la identidad celular inicial y mecanismos de guía del axón más que por procesos regresivos que ulteriormente seleccionan o esculpen estas proyecciones. Por lo tanto, la distinción entre las regiones retinianas nasal y temporal que se proyectan en sentidos homolateral y contralateral ya se aprecia en la retina, en las trayectorias axónicas en la línea media y en el tracto óptico en desarrollo, mucho antes de que los axones alcancen sus estructuras diana. En la retina, esta especificidad se observa como una "línea de decusación" o límite, entre las células ganglionares retinianas de proyección homolateral y contralateral, que se detecta experimentalmente mediante la inyección de un marcador retrógrado en la vía óptica naciente de embriones muy pequeños. En las retinas de estos embriones hay un límite definido entre la población de células ganglionares retinianas que se proyectan hacia el mismo lado en un ojo (que se encuentran en la retina temporal) y un límite complementario para las células de proyección contralateral en el otro ojo (véase fig.). Al principio en los estudios de mamíferos albinos, incluidos ratones y seres humanos, se sugirió una base molecular para esta especificidad. En los albinos, en los que la mutación de un solo gen interrumpe la síntesis de melanina en todo el cuerpo del animal, incluido el epitelio pigmentario de la retina, el componente homolateral de la proyección retiniana desde cada ojo está espectacularmente reducido, se interrumpe la línea de decusación en la retina y se altera la distribución de la glía y otras células en la vecindad del quiasma óptico. Éstas y otras observaciones sugirieron que la identidad de los axones retinianos en relación con la decusación se establece en la retina, y se refuerza adicionalmente por las "elecciones" de los axones influidas por las señales provistas por las células en el interior del quiasma óptico.

El análisis de biología celular de las morfologías de los conos de crecimiento mostró que el quiasma es en realidad una región donde los conos de crecimiento exploran el entorno molecular en una forma en particular detallada, al parecer para hacer elecciones pertinentes al crecimiento dirigido. Además, el análisis molecular mostró que algunas células neuroepiteliales especializadas en el quiasma y a su alrededor expresan algunas moléculas de adhesión celular asociadas con la guía del axón. Es interesante destacar que algunas de estas moléculas –sobre todo las netrinas, los slits y sus receptores robo– no influyen en la decusación en el quiasma como lo hacen en otras regiones del sistema nervioso. En cambio, se expresan en células donde se forma el quiasma, aparentemente limitando su localización sobre la superficie ventral del diencéfalo. El establecimiento de la identidad homolateral versus la contralateral evidentemente es más dependiente del factor de transcripción dedo de cinc *Zic2*, y de las moléculas de adhesión celular de la familia de la efrina. *Zic2*, que se expresa específicamente en la retina temporal, se asocia con la expresión de un receptor Eph definido, EphB1, en los axones que nacen de las células ganglionares de la retina temporal. El ligando efrina B2, reconocido como repelente de los axones EphB1, se encuentra en las células ganglionares de la línea media en el quiasma óptico. En apoyo de la importancia funcional de estas moléculas, la interrupción de la función de *Zic2*, EphB1 o efrina B2 disminuye el grado de proyección homolateral en ratones en desarrollo; de acuerdo con este hallazgo, en las especies de vertebrados que carecen de proyecciones homolaterales no se expresa *Zic2* ni efrina B2.

Por lo tanto, estas observaciones proporcionan un marco de trabajo molecular para la identificación de las células ganglionares de la retina y la selección de sus proyecciones en el quiasma óptico. Aún no se sabe cómo se relaciona esta selección con la topografía de las representaciones tectal, talámica y cortical. En la mayoría de las observaciones se sugirió que la topografía retiniana no está fielmente preservada entre los axones en los tractos ópticos. Por lo tanto, la identidad y la posición de los axones desde las retinas nasal y temporal cuyas células ganglionares retinianas "ven" un punto en común en el hemicampo binocular deben restablecerse en el tálamo y luego retenerse o restablecerse en las proyecciones talámicas hacia la corteza. La elección de los lados en el quiasma es sólo un primer paso para establecer mapas del espacio visual.

Bibliografía

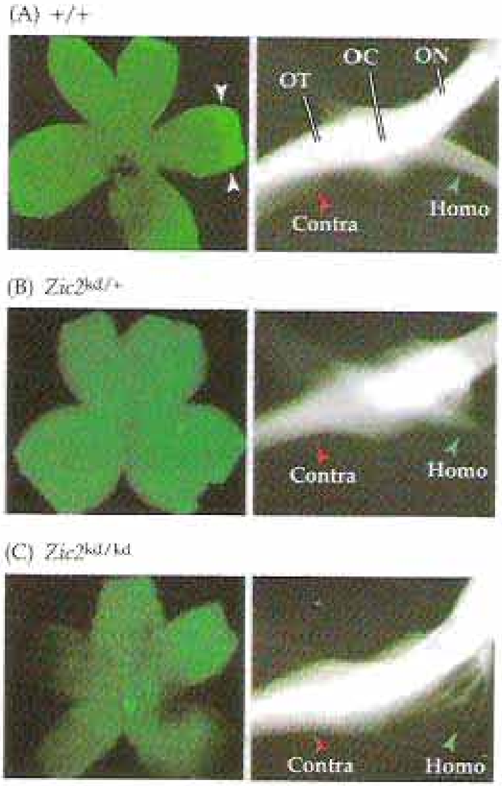
Guillery, R. W. (1974) Visual pathways in albinos. Sci. Am 230: 44-54.

Guillery, R. W., C. A. Mason y J. S. Taylor (1995) Developmental determinants at the mammalian optic chiasm. J. Neurosci. 15: 4727-4737.

Herrera, E. y otros 8 (2003) Zic2 patterns binocular vision by specifying the uncrossed retinan proyection. Cell 114: 545-557.

Rasband, K. M. Hardyv y C. B. Chien (2003) Generating X: Formation of the optic chiasm. Neuron 39: 885-888.

Williams, S. E. y otros 9 (2003) Ephrin-B2 and EphB1 mediate retinal axon divergence at the optic chiasm. Neuron 39: 919-935.


(A) +/+

(B) $Zic2^{kd/+}$

(C) $Zic2^{kd/kd}$

A. Hay una población pequeña de células ganglionares retinianas que expresan Zic2 (puntas de flecha) en la región ventrotemporal de la retina normal (a la izquierda, montado plano mediante varios cortes radiales). A la derecha se rastreó la proyección normal desde un ojo a través del nervio óptico (ON), por el quiasma óptico (OC) y en el tracto óptico (OT) utilizando un colorante lipofílico colocado en un ojo. Después del quiasma se pueden observar los axones marcados tanto en el tracto óptico contralateral (contra) como en el homolateral (homo). **B.** Cuando la función de *Zic2* está disminuida en un ratón heterocigoto para una mutación de "noqueo" de *Zic2* (en la cual la expresión de la proteína Zic2 está disminuida, pero no eliminada, en la retina ventrotemporal), la cantidad de axones homolaterales en el tracto óptico está disminuida de forma similar. **C.** Cuando la función de Zic2 está más disminuida en animales homocigotos con noqueo de *Zic2*, la proyección homolateral ya no se puede detectar en el tracto óptico; por lo tanto, cada uno de los tractos ópticos presenta axones contralaterales (Tomado de Herrera y col., 2003.)

ma nervioso en desarrollo. La asociación de moléculas de adhesión celular específicas con el crecimiento axónico se basa en experimentos in vitro, donde el agregado o la eliminación de una molécula particular conducen a la modificación del comportamiento relevante de los axones en crecimiento, o in vivo, donde la mutación, la deleción o la manipulación genética interrumpen el crecimiento, la guía o la dirección de la proyección de un axón particular (véase recuadro A).

A pesar de su número abrumador, las moléculas que se sabe que influyen en el crecimiento y la guía del axón se pueden agrupar en familias de ligandos y sus receptores (fig. 22-2). Las moléculas de la matriz extracelular y sus receptores integrinas, las moléculas de adhesión celular independientes de

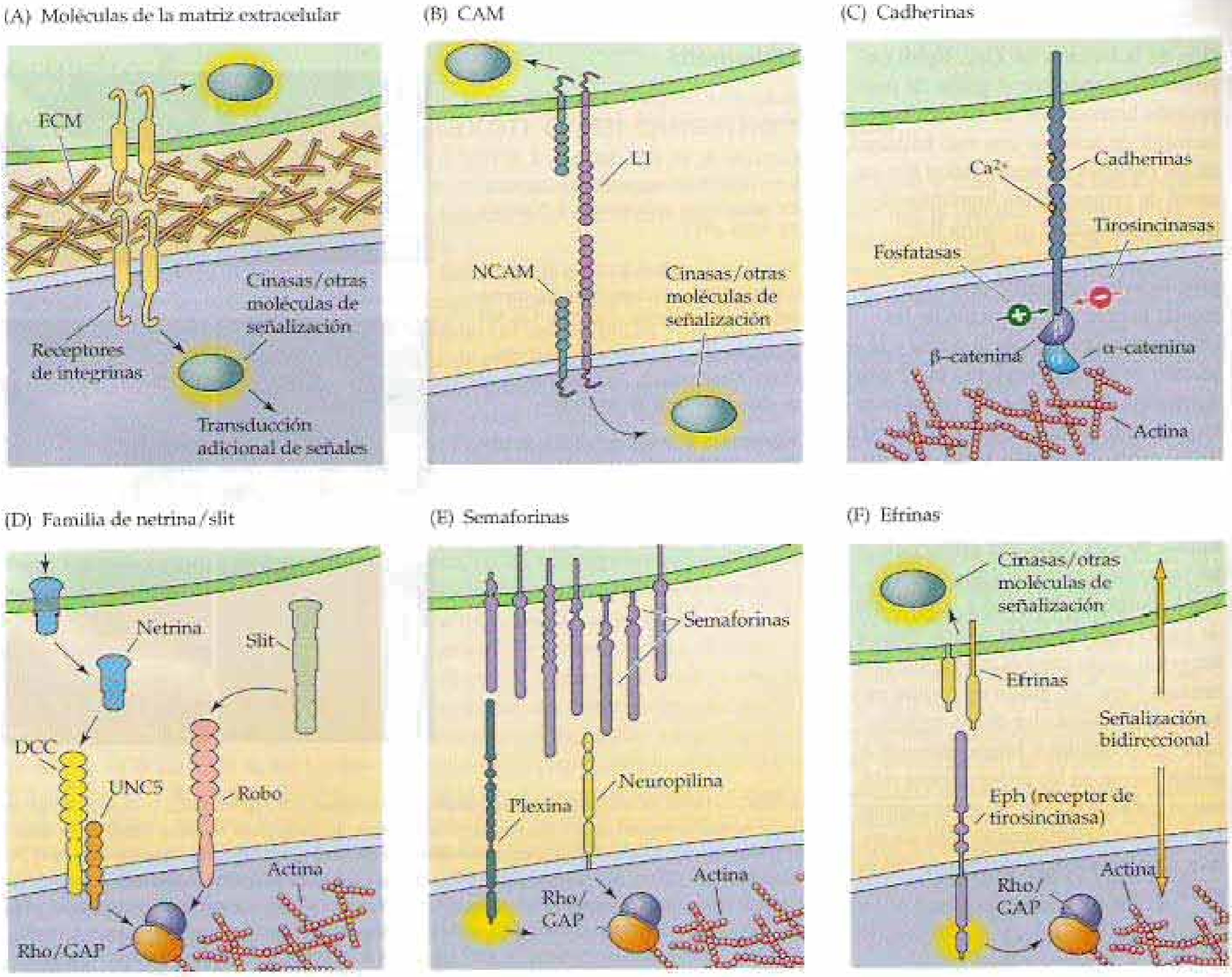

(A) Moléculas de la matriz extracelular
ECM
Receptores de integrinas
Cinasas/otras moléculas de señalización
Transducción adicional de señales
(B) CAM
L1
NCAM
Cinasas/otras moléculas de señalización
(C) Cadherinas
Ca^{2+}
Cadherinas
Tirosincinasas
Fosfatasas
β-catenina
α-catenina
Actina
(D) Familia de netrina/slit
Netrina
Slit
DCC
UNC5
Robo
Actina
Rho/GAP
(E) Semaforinas
Semaforinas
Neuropilina
Plexina
Actina
Rho/GAP
(F) Efrinas
Cinasas/otras moléculas de señalización
Efrinas
Señalización bidireccional
Eph (receptor de tirosincinasa)
Actina
Rho/GAP

Fig. 22-2. Varias familias de ligandos y receptores constituyen las clases principales de moléculas guía del axón. Estos pares ligandos-receptor pueden ser de atracción o repulsión, según la identidad de las moléculas y el contexto en el que señalan el cono de crecimiento. **A.** Las moléculas de la matriz extracelular sirven como los ligandos para los múltiples receptores de integrinas. **B.** Las moléculas de adhesión celular (CAM) homófilas e independientes de Ca^{2+} son a la vez ligandos y receptores. **C.** Las moléculas de adhesión independientes de Ca^{2+} o cadherinas, también son capaces de una fijación homófila. **D.** La familia netrinas/slit de señales secretadas de atracción y repulsión actúa a través de dos receptores distintos, DCC ("*d*eleción en *c*áncer *c*olorrectal"), que se une a netrina y robo, el receptor para slit. **E.** Las semaforinas son señales fundamentalmente repulsivas que pueden estar ligadas a la superficie celular o secretarse. Sus receptores (las plexinas y la neurofilina) se encuentran sobre los conos de crecimiento. **F.** Las efrinas, que pueden asociarse transmembrana o a la membrana, señalan a través de receptores Eph, que son tirosincinasas del receptor.

Ca^{2+} (CAM), las moléculas de adhesión celular dependientes de Ca^{2+} (cadherinas) y las efrinas y los receptores eph (véase más adelante) son las clases principales de moléculas no difusibles para guiar el axón. Las moléculas de adhesión celular de la matriz extracelular fueron las primeras en asociarse con el crecimiento axónico. Los miembros más sobresalientes de este grupo son las **lamininas**, los **colágenos** y la **fibronectina**. Como lo indica su nombre familiar, la laminina, el colágeno y la fibronectina se encuentran en un complejo macromolecular o matriz exterior a la célula (fig. 22-3). Los componentes de la matriz pueden ser secretados por la propia célula o sus vecinas; sin embargo, en lugar de difundirse lejos de la célula después de la secreción, estas moléculas forman polímeros y crean una sustancia extracelular local más perdurable. Una clase amplia de receptores, conocida en conjunto como **integrinas**, se une específicamente a estas moléculas (véase fig. 22-2). Las integrinas en sí no tienen actividad de cinasa u otra capacidad de señalización directa. En cambio, la unión de laminina, colágeno o fibronectina a las integrinas desencadena una cascada de acontecimientos –tal vez por medio de interacciones con cinasas citoplasmáticas y otras moléculas de señalización solubles– que generalmente estimula el crecimiento y el alargamiento. Entre estos cambios se incluyen fluctuaciones en los niveles de los mensaje-

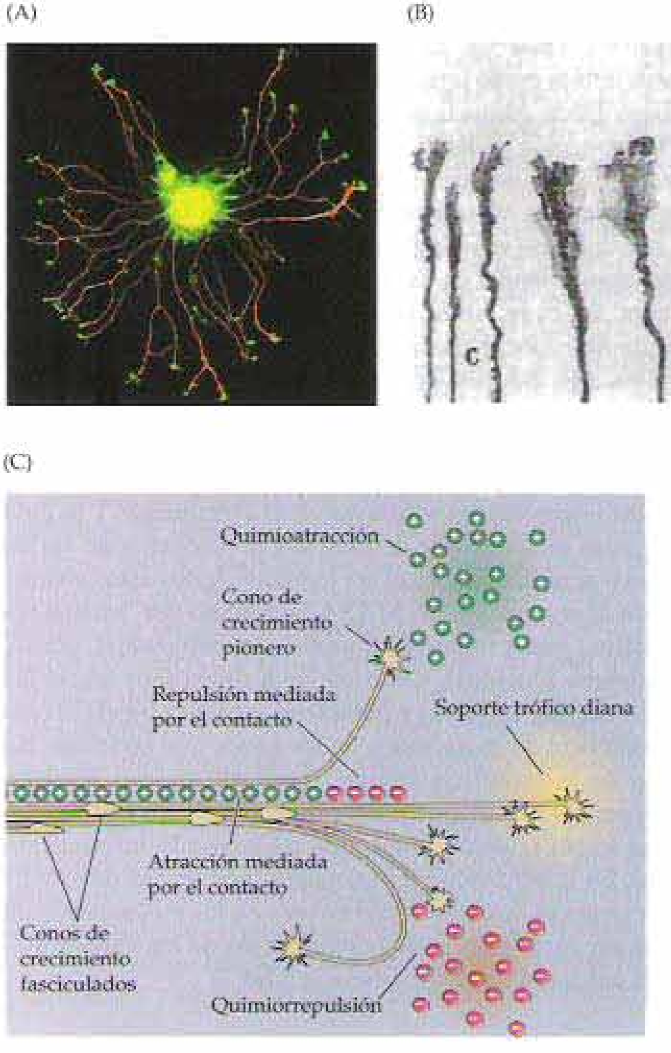

(A)
(B)
C
B
A
(C)
Quimioatracción
Cono de crecimiento pionero
Repulsión mediada por el contacto
Soporte trófico diana
Atracción mediada por el contacto
Conos de crecimiento fasciculados
Quimiorrepulsión

Fig. 22-3. Interacciones del cono de crecimiento con el ambiente. **A.** Clases posibles de señales y sus efectos sobre los axones en crecimiento. Las señales de atracción, sean secretadas o ligadas a la superficie celular, pueden guiar un cono de crecimiento hacia un dominio particular, o ayudar a mantener los axones en crecimiento como haces definidos o fascículos. **B.** La morfología del cono de crecimiento varía en el recorrido de un solo axón. Ejemplos de axones en diferentes puntos de su trayectoria entre el asta dorsal y la línea media ventral. Cuando los axones crecen en la médula espinal dorsal, los conos de crecimiento son simples, con pocos filopodios aparentes. Cuando estos axones alcanzan un "punto de elección" (presumiblemente rico en señales quimioatrayentes y repulsivas), como la placa del piso en la línea media ventral, los conos de crecimiento se tornan más complejos, con lamelipodios más anchos y numerosas extensiones de filopodios. **C.** Resumen de las respuestas del cono de crecimiento a la gama de señales disponibles en el ambiente. (B, cortesía de C. Mason; C, tomado de Huber y col., 2003.)

ros intracelulares, como calcio y trifosfato de inositol (IP_3) y la activación de otras vías de cinasas intracelulares (véase cap. 7). El papel de las moléculas de la matriz extracelular para guiar el axón es particularmente claro en la periferia embrionaria. Los axones que se extienden en los tejidos periféricos crecen a través de células mesenquimáticas dispuestas de forma laxa que llenan los intersticios del embrión y los espacios entre estas células mesenquimáticas son ricos en moléculas de la matriz extracelular. Los axones también crecen a lo largo de la interfase de mesénquima y tejidos epiteliales, como epidermis, donde una lámina organizada de componentes de la matriz extracelular llamada **lámina basal** proporciona un sustrato de sostén.

Además, en los nervios periféricos las moléculas de la matriz son secretadas por células gliales (células de Schwann) asociadas con los axones en crecimiento. En cultivo tisular y en el embrión, las diferentes moléculas de la matriz extracelular tienen diferentes capacidades para estimular el crecimiento axónico. Por lo tanto, la disponibilidad relativa de diferentes moléculas de la matriz puede influir en la velocidad o la dirección de un axón en crecimiento. El papel de las moléculas de la matriz en el sistema nervioso central no es tan claro. Algunas de las propias moléculas están presentes en el espacio extracelular, pero no están organizadas en sustratos ordenados como la lámina basal en la periferia y, por lo tanto, fue más difícil estudiarlas.

Las CAM y las cadherinas se distinguen por su presencia tanto en los axones en crecimiento como en los conos de crecimiento y en las células o las estructuras diana circundantes (véase fig. 22-3). Más aun, tanto CAM como cadherinas tienen funciones dobles como ligandos y receptores, habitualmente por medio de la fijación homofílica. Algunas de las CAM, sobre todo la L1 CAM, se han asociado con la formación de haces o fasciculación, de grupos de axones a medida que crecen. Se sugirió que las cadherinas son determinantes importantes de la selección final de estructuras diana finales en la transición del axón en crecimiento a la sinapsis (véase más adelante). Tanto para CAM como para cadherinas, la capacidad singular de cada clase para funcionar como ligando y como receptor (p. ej., L1 es su propio receptor) puede ser importante en el reconocimiento entre grupos específicos de axones y estructuras diana. Ambas clases se basan en una vía algo indirecta de transducción de señales. Las moléculas independientes de Ca^{2+} interactúan con cinasas citoplasmáticas para iniciar las respuestas celulares, mientras que las cadherinas participan en la vía de APC/β-catenina (también activada por Wnt; véase cap. 21).

La importancia de las interacciones adhesivas en el crecimiento y la guía axónica mediados por estas moléculas se destaca por la patogenia de varios trastornos del desarrollo o neurológicos en el ser humano. Todos estos síndromes –hidrocefalia ligada al cromosoma X, MASA (acrónimo por "*m*ental retardation, *a*phasia, *s*huffling gait y *a*dducted thumbs", retraso mental, afasia, marcha festinante y pulgares aducidos), síndrome de Kalman (que afecta las funciones reproductiva y quimiosensitiva) y paraplejía espástica ligada al cromosoma X– son consecuencia de mutaciones en los genes que codifican las moléculas de adhesión de la superficie celular. Estas mutaciones también pueden conducir a la ausencia de cuerpo calloso, que conecta los dos hemisferios cerebrales, y del tracto corticoespinal, que transmite la información hasta la médula espinal. En la actualidad las anomalías congénitas de este tipo (que felizmente son raras) se conocen como errores en los mecanismos de señalización que suelen ser responsables de la navegación de los axones mediante las moléculas de adhesión de la superficie celular.

Señales difusibles para la guía del axón: quimioatracción y repulsión

Otro desafío importante para establecer patrones apropiados de conectividad es atraer axones hasta estructuras diana distantes, y asegurar que los axones no se desvíen por regiones inapropiadas cuando se encuentran *en camino*. Varias moléculas adicionales son responsables de este aspecto del crecimiento y la guía del axón. Con notable presciencia, Cajal propuso a comienzos del siglo XX que las señales derivadas de las estructuras diana influían selectivamente en los conos de crecimiento axónicos, para atraerlos así hasta destinos apropiados. Además de la quimioatracción predicha por Cajal, durante mucho tiempo se supuso que también podría haber señales de quimiorrepulsión que desalentaban el crecimiento axónico hacia una región particular. A pesar de la importancia clara de la quimioatracción y la repulsión para construir vías y circuitos, la identidad de las señales en sí siguió en duda más o menos hasta los últimos 15 años. Un problema eran las cantidades muy pequeñas de estos factores expresadas en el embrión en desarrollo. Otro desafío era distinguir las moléculas **trópicas** –que *guían* los axones en crecimiento hacia una fuente– de las moléculas **tróficas** –que *sostienen* la supervivencia y el crecimiento de las neuronas y sus prolongaciones una vez que hicieron contacto con una estructura diana apropiada– (véase más adelante). Estos problemas se resolvieron mediante la difícil purificación bioquímica y el análisis de las actividades de atracción o repulsión de embriones de vertebrados (pollos), y el análisis genético del crecimiento axónico en *Drosophila* y *C. elegans*; esta investigación finalmente condujo a la identificación de varios genes que codifican factores quimiotrópicos. Es preciso destacar que la identidad y la función de los quimoatrayentes y los quimiorrepelentes entre los filos se encuentran muy conservadas.

La clase mejor caracterizada de moléculas quimioatrayentes son las **netrinas** (del sánscrito "guiar"; fig. 22-4). En los embriones de pollo las netrinas se identificaron como proteínas con actividad quimioatrayente luego de la purificación bioquímica. En *C. elegans*, las netrinas fueron reconocidas primero como el producto de un gen que influía en el crecimiento y la guía del axón (el primero de estos genes se denominó *Unc-6* por "uncoordinated" –incordinado–, lo que describe el fenotipo conductual de los gusanos mutantes; la causa son los axones que describen un recorrido erróneo como resultado de la ausencia de netrina). Las propias netrinas tienen alta homología con las moléculas de la matriz extracelular como la laminina (véase fig. 22-2) y en algunos casos en realidad pueden interactuar con la matriz extracelular para influir en el crecimiento axónico dirigido. Las señales de las netrinas son traducidas por receptores específicos, como la molécula DCC (*d*eleción en el cáncer *c*olorrectal) y otros correceptores. Al igual que muchas moléculas de adhesión de la superficie celular, los receptores de netrinas tienen motivos aminoácidos repetidos en su dominio extracelular, un dominio transmembrana y uno intracelular sin actividad enzimática conocida. Por lo tanto, debe haber vías indirectas de transducción de señales luego de la fijación de las netrinas a su receptor. Las netrinas a menudo se encuentran en la línea media del sistema nervioso en desarrollo. En realidad, su caracterización inicial fue guiada por la observación de que parecía una señal quimioatrayente en la médula espinal que influía en el crecimiento de los axones espinotalámicos desde el asta dorsal hacia la línea media ventral (véase fig. 22-4). Después de su purificación y clonación inicial, las netrinas se localizaron en la placa del pi-

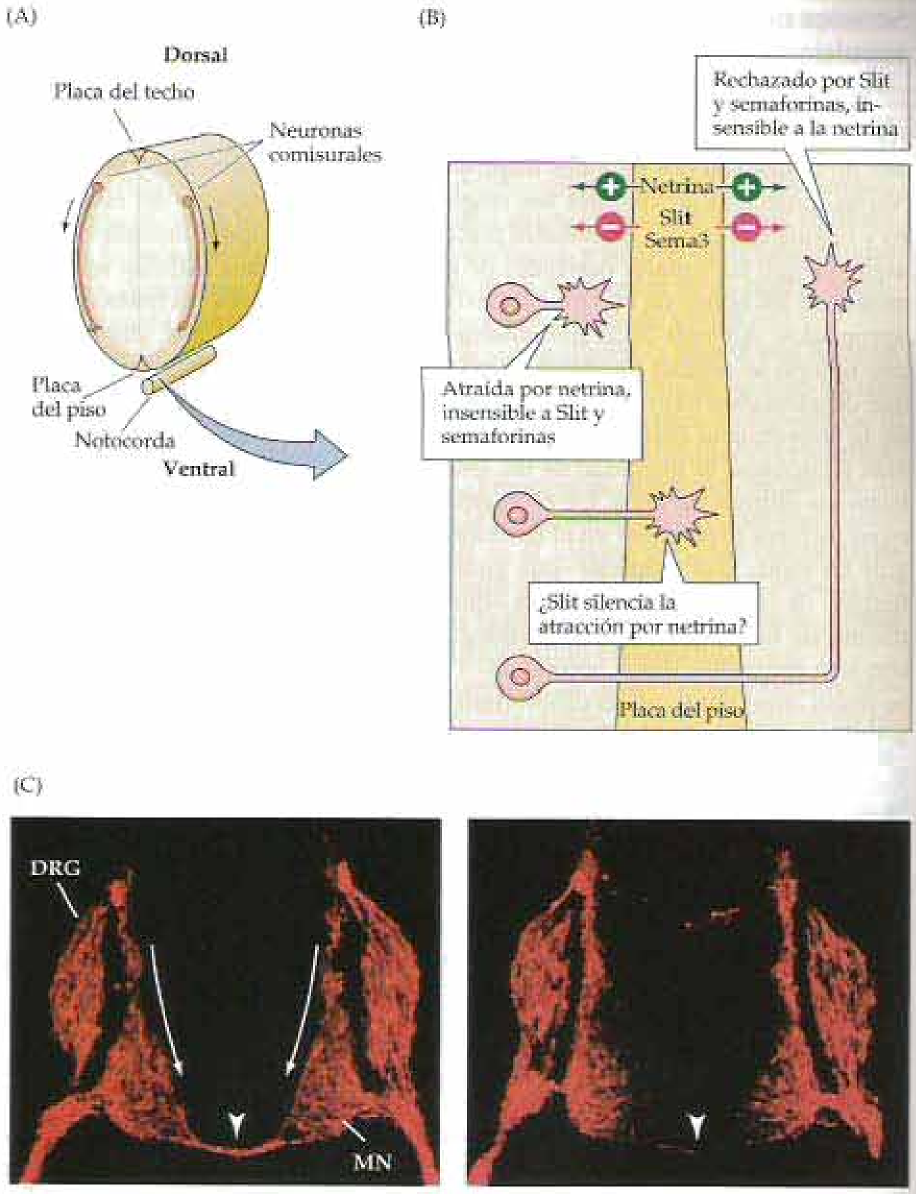

(A)
Dorsal
Placa del techo
Neuronas comisurales
Placa del piso
Notocorda
Ventral
(B)
Rechazado por Slit y semaforinas, insensible a la netrina
Netrina
Slit
Sema3
Atraída por netrina, insensible a Slit y semaforinas
¿Slit silencia la atracción por netrina?
Placa del piso
(C)
DRG
MN

Fig. 22-4. Moléculas quimiotrópicas (netrinas) en la médula espinal en desarrollo. **A.** Las neuronas comisurales envían axones a la región ventral de la médula espinal, incluida una región específica denominada placa del piso. **B.** Actividades opuestas de netrina y slit en la línea media ventral de la médula espinal. Este sistema de guía molecular asegura que los axones que transmiten dolor y temperatura a través de la vía anterolateral crucen la línea media en niveles apropiados de la médula espinal y se mantengan sobre el lado contralateral hasta que alcancen sus blancos en el tálamo. **C.** A la izquierda los axones comisurales marcados (*rojo*) descienden a través de la médula espinal, pasan la columna motora y cruzan la línea media en la comisura anterior (ventral) de la médula espinal. A la derecha se activó de forma homocigota el gen de la netrina de un ratón, y los axones comisurales no forman fascículos ni cruzan en la línea media ventral (*puntas de flecha*). (A, tomado de Serafini y col., 1994; B, tomado de Dickinson, 2002; C, tomado de Serafini y col., 1996.)

so, que define la línea media ventral en la médula espinal en desarrollo. Consistente con su expresión y su actividad in vitro, la mutación del gen de netrina-1 interrumpe el desarrollo de la comisura anterior de la médula espinal y las vías axónicas que cruzan la línea media en el encéfalo anterior: el cuerpo calloso, la comisura anterior y la comisura del hipocampo. El factor secretado "slit" y su receptor "robo" (nombres provenientes de los fenotipos de los mutantes de *Drosophila* en los que se identificaron estos genes por primera vez) son importantes para evitar que un axón retorne nuevamente por la línea media luego que cruzó por primera vez en respuesta a la netrina. Se piensa que la combinación de estas moléculas (y muy probablemente de otras) y las relaciones entre sus vías de señalización orquestan el cruce unidireccional de los axones en la línea media, un proceso esencial para la construcción de cierto aspecto de todas las vías sensitivas, motoras y asociativas principales en el encéfalo de los mamíferos.

La mayor parte de la investigación sobre la guía de los axones se centró en las moléculas que estimulan la extensión axónica o atraen neuronas en crecimiento. Sin embargo, la construcción del sistema nervioso también implica indicar a los axones dónde *no* deben ir. Se describieron dos clases amplias de moléculas quimoatrayentes. La primera se asocia con la mielina del sistema nervioso central. Estas moléculas –denominadas **NoGo**– y sus receptores evidentemente son importantes después de la lesión del encéfalo adulto, donde inhiben el crecimiento axónico en regiones de daño del SNC (véase cap. 24); sin embargo, su papel en el crecimiento y la guía iniciales del axón no es tan claro. Además de las NoGo, algunos componentes proteicos de la vaina de mielina, como la proteína básica de la mielina, también pueden ser quimiorrepelentes para los axones en crecimiento. Algunas moléculas pertenecientes a la segunda clase de quimiorrepelentes son activas durante el desarrollo neural. Estas moléculas, denominadas **semaforinas** (*semaphor* es la palabra griega para "señal"; véase fig., 22-2E), finalmente están ligadas a las superficies celulares o la matriz extracelular, donde pueden prevenir la extensión de los axones cercanos (fig. 22-5). Sus receptores, como aquellos para las moléculas de adhesión de la superficie celular, son proteínas transmembrana (como las plexinas y una proteína denominada neuropilina) cuyos dominios citoplasmáticos no tienen actividad catalítica conocida, pero pueden formar complejos con cinasas intercelulares y otras moléculas de señalización.

Gran parte de la caracterización inicial de la actividad quimiorrepelente de las semaforinas surgió de estudios en invertebrados –sobre todo *Drosophila*– donde la mutación o la manipulación de estos genes pueden hacer que estos axones tengan un crecimiento anómalo. En algunos estudios con neuronas de vertebrados cultivadas se indicó que las semaforinas pueden producir el colapso de los conos de crecimiento y el cese de la extensión axónica. Sin embargo, fue difícil demostrar in vivo la actividad de estas moléculas en los vertebrados en desarrollo. Por ejemplo, el crecimiento o la dirección inapropiada de los axones no son evidentes cuando se produce la deleción de genes aislados de semaforinas en ratones; sin embargo, la introducción local de semaforinas puede conducir a trayectorias axónicas alteradas debido a la evitación

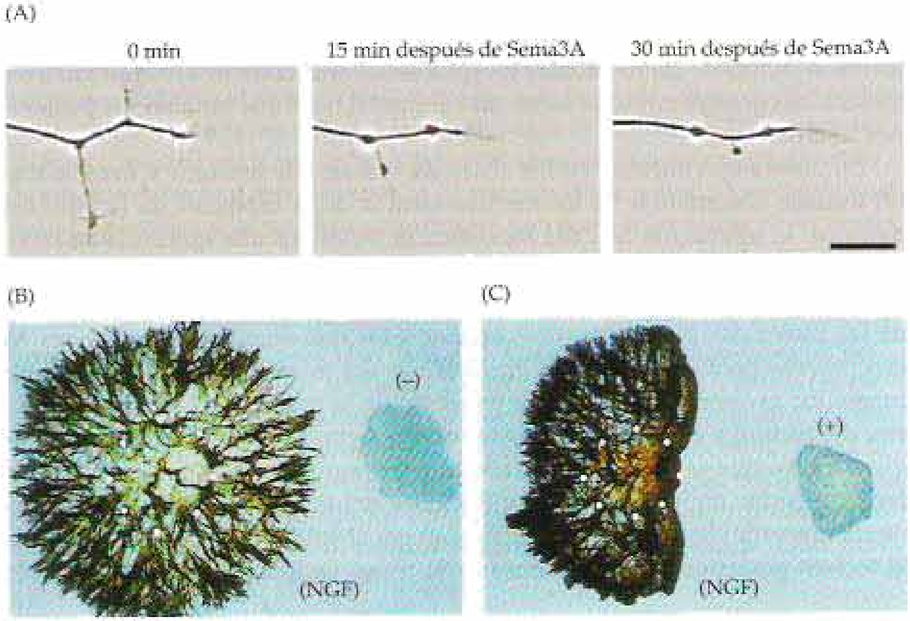


Fig. 22-5. Las semaforinas promueven el colapso del cono de crecimiento y la repulsión del axón. **A.** Series de períodos que muestran un cono de crecimiento expuesto a semaforina. **B.** En presencia de factor de crecimiento nervioso (NGF), los cultivos de explantes de ganglios de las raíces dorsales del pollo extienden halos de neuritas que se originan en subpoblaciones neuronales diferentes. **C.** El cultivo simultáneo de un ganglio con células no neuronales (+) transfectadas con el gen para la semaforina III (colapsina) produce el crecimiento asimétrico de las neuritas de la célula ganglionar como resultado de la quimiorrepulsión. Las células controles no transfectadas con el gen [(-) en el panel B] no tienen efecto alguno sobre el patrón de crecimiento. (A, tomado de Dontchev y Letourneau, 2002; B, C, tomado de Messersmith y col., 1995).

de la semaforina exógena. Las semaforinas representan la familia más grande de quimiorrepelentes. Sin embargo, ninguna de estas moléculas aisladas explica las elecciones iniciales y las trayectorias resultantes de los axones en desarrollo. No obstante, está claro que las semaforinas hacen una contribución importante a la construcción ordenada de las vías axónicas en la periferia y en el sistema nervioso central.

Formación de mapas topográficos

En los sistemas somatosensitivo, visual y motor, las conexiones visuales están dispuestas de modo que los puntos vecinos en la periferia están representados por localizaciones adyacentes en el sistema nervioso central (véanse caps. 8, 11 y 16). En otros sistemas (p. ej., los sistemas auditivo y olfatorio), también hay representaciones ordenadas de varios atributos del estímulo, como frecuencia e identidad de los receptores. ¿De qué modo se distribuyen los axones en crecimiento con esta fidelidad en el interior de las regiones diana en el encéfalo?

A comienzos de la década de 1960, Roger Sperry, quien posteriormente realizó las primeras investigaciones sobre la especialización funcional de los hemisferios cerebrales (véase cap. 26), propuso la **hipótesis de la afinidad química**, basada sobre todo en su investigación sobre el sistema visual de las ranas y los peces dorados. En estos animales las terminaciones de las células ganglionares de la retina forman un mapa topográfico preciso en el tectum óptico (el tectum es homólogo del colículo superior de los mamíferos). Cuando Sperry aplastó el nervio óptico y dejó que volviera a crecer (los peces y los anfibios, al contrario de los mamíferos, pueden regenerar los tractos axónicos en su sistema nervioso central; véase cap. 24), observó que los axones retinianos restablecían el mismo patrón de conexiones en el tectum. Aún cuando el ojo rotara 180°, los axones en regeneración crecían nuevamente hasta sus destinos tectales originales (lo que producía cierta confusión conductual en la rana; fig. 22-6B). En consecuencia, Sperry propuso que cada célula tectal porta un "rótulo de identificación"; supuso además que las terminaciones en crecimiento de las células ganglionares de la retina tienen rótulos complementarios, de modo que buscan una localización específica en el tectum. En términos modernos, estos rótulos "químicos" son moléculas de adhesión celular o de reconocimiento, y la "afinidad" que engendran es una fijación selectiva de las moléculas receptoras sobre el cono de crecimiento a las moléculas correspondientes sobre las células tectales que señalan sus posiciones relativas.

En otros experimentos en los sistemas visuales de anfibios y aves se tornó tornado insostenible la forma más estricta de la hipótesis de la afinidad química: la marcación de cada localización tectal por una molécula de reconocimiento diferente. En lugar de una afinidad precisa en "cerradura y llave", el comportamiento de los axones en crecimiento sugirió que hay gradientes de las moléculas de la superficie celular a los que responden los axones en crecimiento para establecer los ejes básicos del mapa retinotópico. Normalmente los axones desde la región temporal de la retina inervan el polo anterior del tectum y evitan el polo posterior. En algunos experimentos embriológicos en los que se revirtió la posición de las regiones temporal y nasal de la retina o de las regiones anterior y posterior del tectum se sugirió que había cierta especificidad. Sin embargo, ésta no era absoluta; si sólo se contara con el tectum posterior para los axones de la retina temporal, éstos inervarían la

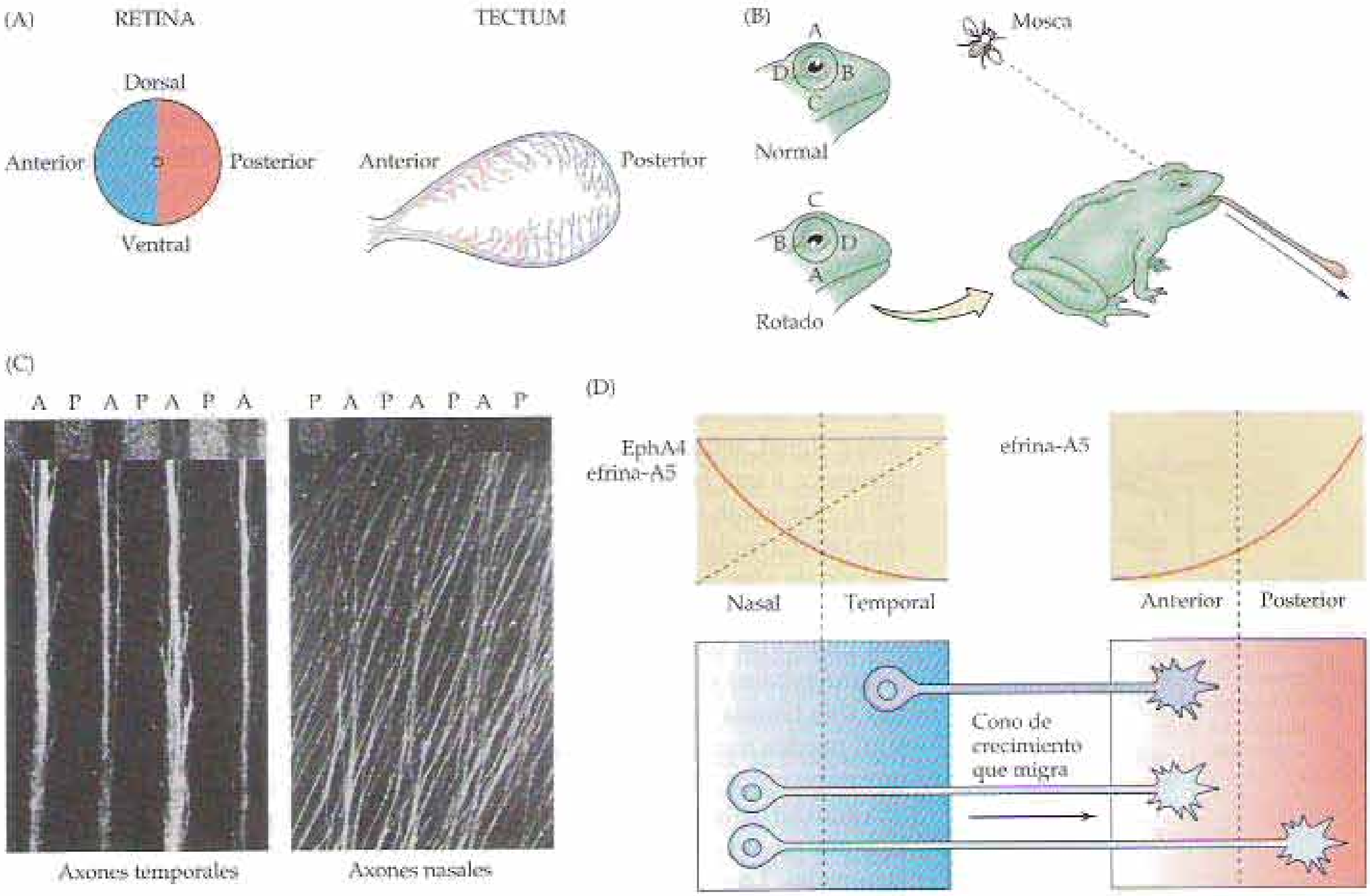

(A)
RETINA
TECTUM
Dorsal
Anterior
Posterior
Ventral
Anterior
Posterior
(B)
A
D
B
C
Normal
C
B
D
A
Rotado
Mosca
(C)
A P A P A P A
P A P A P A P
Axones temporales
Axones nasales
(D)
EphA4
efrina-A5
Nasal
Temporal
efrina-A5
Anterior
Posterior
Cono de crecimiento que migra

Fig. 22-6. Mecanismos de mapeo topográfico en el sistema visual de los vertebrados. **A.** Los axones retinianos posteriores se proyectan hacia el tectum anterior y los anteriores, hacia el tectum posterior. Cuando se interrumpe quirúrgicamente el nervio óptico de una rana, los axones se regeneran con la especificidad apropiada. **B.** Aun cuando se rota el ojo después de seccionar el nervio óptico, los axones se regeneran hacia su posición original en el tectum. Esta constancia topográfica es evidente a partir del comportamiento de la rana: cuando se le presenta una mosca arriba, la rana constantemente golpea hacia abajo y al revés. **C.** Ensayo in vitro para moléculas de la superficie celular que contribuyen con la especificidad topográfica en el tectum óptico. Se colocó sobre un cubreobjetos de vidrio un conjunto de bandas alternantes (de 90 mm de ancho) de membranas del tectum óptico anterior (A) y posterior (P) de pollos. Se agregaron partículas fluorescentes a las membranas posteriores para destacar los bordes de las bandas (parte superior de los paneles). Se colocaron explantes de la retina nasal o la temporal sobre las bandas. Los axones temporales prefieren crecer sobre las membranas anteriores y son rechazados por las posteriores. Por el contrario, los axones de la retina nasal crecen igualmente bien sobre ambas bandas. **D.** Los gradientes complementarios de receptores Eph (en las células aferentes y sus conos de crecimiento) y efrinas (en las células diana) conducen a las afinidades diferenciales y el mapeo topográfico. En este modelo sería más probable que un cono de crecimiento con una concentración alta de receptores Eph reconociera una concentración menor de ligando, mientras que un cono de crecimiento con una concentración baja de receptores Eph reconocería una concentración mayor de ligando. (A, B, tomados de Sperry, 1963; C, tomado de Walter y col., 1987; D, tomado de Wilkinson, 2001.)

estructura diana normalmente inhóspita. En un análisis in vitro ulterior se observó *que la especificidad era generada por una comparación entre sustratos* diferentes. Los axones retinianos temporales a los que se les presentaba la elección de membranas celulares derivadas de las regiones tectales anterior o posterior como sustrato, crecían exclusivamente sobre las membranas anteriores y evitaban las membranas derivadas de la región "incorrecta" (fig. 22-6C). Es probable que las interacciones positivas se deban a un aumento de la adhesión de los conos de crecimiento al sustrato, mientras que la falta de desarrollo en las regiones apropiadas puede ser resultado de interacciones que tienden a colapsar los conos de crecimiento (véase más adelante).

Un candidato probable para la señal de guía negativa para los axones temporales en el tectum posterior se purificó ulteriormente desde el tecto y su gen se clonó. La proteína –inicialmente denominada RAGS (*r*epulsive *a*xon *g*uidance *s*ignal, señal repulsiva de guía del axón) que luego se llamó efrina-A5– pertenece a una familia de **ligandos de efrina** y **receptores Eph** (véase fig. 22-2). Mediante investigaciones ulteriores se asociaron varios miembros de esta familia molecular con el mapeo topográfico en el sistema visual y la formación de vías axónicas como la comisura anterior y la migración de subpoblaciones de células de la cresta neural (fig. 22-6D). Los ligandos de efrina son moléculas similares a las de adhesión celular que pueden ser proteínas transmembrana o asociadas a la membrana. Los receptores Eph pertenecen a una sola familia de cinasa del receptor de tirosina de dominio transmembrana y así pueden transducir directamente una señal desde un ligando de efrina. En investigaciones ulteriores también se sugirió que los ligandos de efrina pueden generar señales intercelulares después de la fijación con los receptores de Eph por medio de interacciones con cinasas citoplasmáticas y moléculas relacionadas. La interrupción de los genes para los ligandos de efrina o sus receptores conduce a interrupciones sutiles en la organización topográfica de la proyección retinocolicular o retinotalámica. Estas observaciones concuerdan con la idea de que la afinidad química opera por un sistema de gradientes en la retina y el tectum que aportan marcadores de posición a los axones y sus estructuras diana, más que un solo tipo de reconocimiento en cerradura y llave. Los receptores Eph y sus ligandos proporcionan un modelo del modo en que la información molecular graduada puede ayudar a organizar el crecimiento axónico topográfico en el sistema visual y otras regiones del encéfalo en desarrollo.

Formación de sinapsis selectivas

Después de alcanzar el blanco o la región diana correctos, los axones deben realizar otra determinación local acerca de qué células blanco particulares inervar entre distintas parejas sinápticas locales posibles. Las elecciones disponibles para un axón son: establecer contactos sinápticos; retraerse y volver a crecer hacia otro blanco o no poder formar conexiones estables (elección que puede conducir a la muerte de la neurona madre). Debido a la complejidad de los circuitos encefálicos, esta cuestión se estudió más detalladamente en el sistema nervioso periférico, sobre todo en la inervación de las fibras musculares (recuadro B) y las células de los ganglios autónomos por las neuronas motoras de la médula espinal. El fisiólogo británico John Langley fue el primero en investigar la especificidad sináptica al final del siglo XIX. Las neuronas simpáticas preganglionares localizadas en diferentes niveles de la médula espinal inervan células en los ganglios de la cadena simpática en forma estereotipada y selectiva (fig. 22-7; véase también cap. 20). Por ejemplo, en el ganglio cervical superior, las células desde el nivel torácico más alto (T1) inervan las ganglionares que se proyectan a su vez hacia estructuras diana en el ojo, mientras que las neuronas provenientes de un nivel algo inferior (T4) inervan las células ganglionares que producen constricción de los vasos sanguíneos del oído. Dado que los axones de todas estas neuronas se encuentran juntos en el tronco simpático cervical para llegar al ganglio, los mecanismos subyacentes a la inervación diferencial de las células ganglionares se deben desarrollar a nivel de la formación de sinapsis y no en la guía del axón hacia la vecindad general de las células diana (véase más adelante). Anticipando a Sperry en más de 50 años en un contexto diferente, Langley arribó a la conclusión de que la formación selectiva de sinapsis se basa en afinidades diferenciales de los elementos presinápticos y postsinápticos.

No obstante, en algunos estudios ulteriores basados en registros intracelulares de neuronas individuales en el ganglio cervical superior se mostró que las afinidades selectivas entre las neuronas presinápticas y postsinápticas no son en especial restrictivas. Por lo tanto, se prefieren las conexiones sinápticas con las células ganglionares efectuadas por las neuronas preganglionares de un nivel medular particular, pero no se excluyen los contactos sinápticos desde neuronas en otros niveles (de modo muy similar a las reglas que gobiernan la guía del axón). Además, si se interrumpe mediante cirugía la inervación hacia el ganglio cervical superior desde un nivel medular particular, los registros efectuados algunas semanas después indican que se establecen conexiones nuevas a través de axones residuales que surgen de lo que normalmente serían segmentos medulares inapropiados. Las conexiones nuevas también establecen un patrón de preferencias segmentarias, como si el sistema intentara lograr la mejor compatibilización que puede en las circunstancias alteradas. A pesar de esta selectividad relativa durante la formación de las sinapsis, una línea muy diferente de investigación mostró que *el lugar* donde se forma una sinapsis sobre la célula diana (al menos si la célula es una fibra muscular) está estrechamente controlado por un conjunto de moléculas que en el presente se empiezan a conocer en detalle (véase recuadro B). Tal vez no sea sorprendente que estas moléculas presenten variantes de numerosas moléculas de adhesión celular que influyen en el comportamiento del cono de crecimiento (véase más adelante).

Hay algunas restricciones absolutas a las asociaciones sinápticas. Así, las neuronas no inervan células gliales o de tejido conectivo cercanas, y se describieron muchos casos en los que los distintos tipos de nervios y de células diana muestran poca inclinación o ninguna a establecer conexiones entre ellos. Sin embargo, cuando prosigue la sinaptogénesis, las neuronas y sus estructuras diana tanto en el sistema nervioso central como en el periférico parecen asociados según un sistema continuamente variable de preferencias –de forma muy similar a la antigua canción “si no puedes estar con la persona que amas, ama al que está contigo”. Estos sesgos guían el patrón de inervación que surge en el desarrollo o la reinervación sin limitarlo en absoluto. Por cierto, las células diana que residen en los músculos, los ganglios autónomos o en otros sitios no son equivalentes, pero ninguna de ellas es única en relación con la inervación que pueden recibir. Esta promiscuidad relativa puede causar problemas luego de la lesión neural, dado que los patrones regenerados de inervación periférica no siempre son apropiados (véase cap. 24).

En varias observaciones se mostró que muchas de las mismas moléculas de adhesión que participan en la guía del axón contribuyen a la identificación y

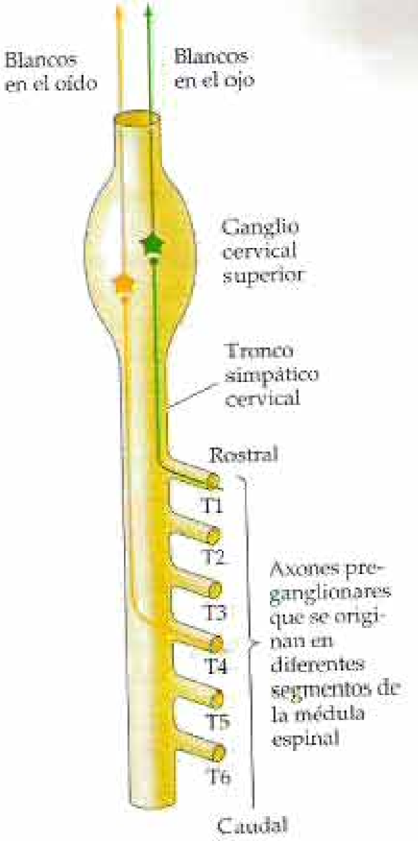
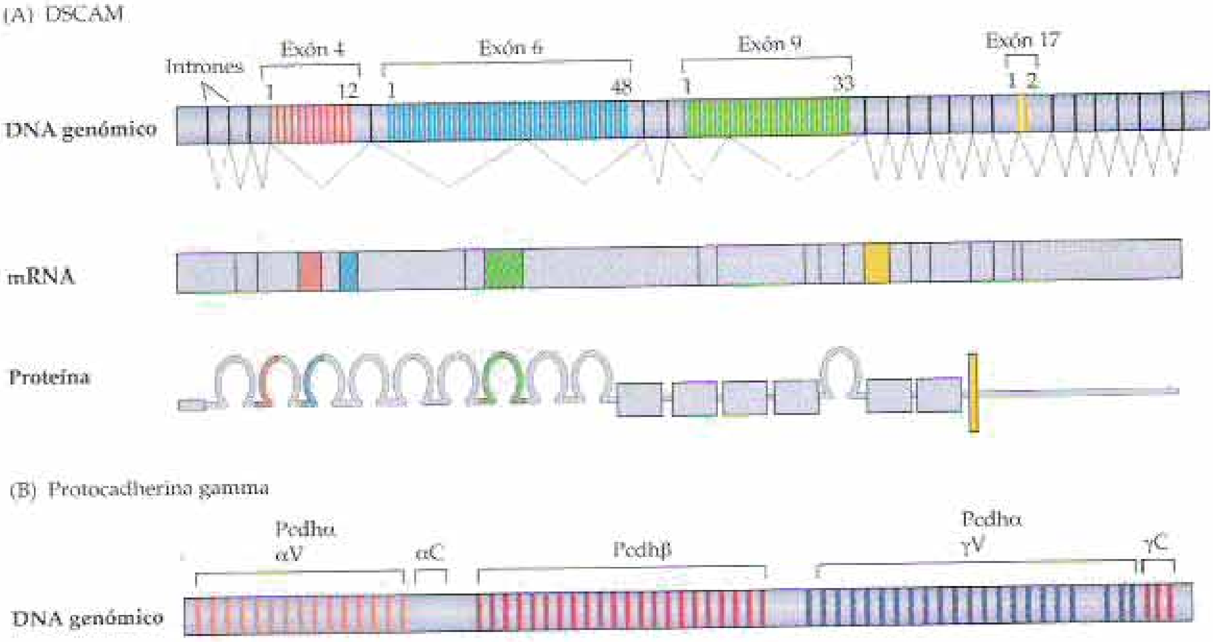

Blancos en el oído
Blancos en el ojo
Ganglio cervical superior
Tronco simpático cervical
Rostral
T1
T2
T3
T4
T5
T6
Axones preganglionares que se originan en diferentes segmentos de la médula espinal
Caudal

Fig. 22-7. Evidencia de que las conexiones sinápticas entre las neuronas de mamíferos se forman de acuerdo con afinidades específicas entre diferentes clases de células presinápticas y postsinápticas. En el ganglio cervical superior las neuronas preganglionares localizadas en segmentos medulares particulares (p. ej., T1) inervan células ganglionares que se proyectan hacia blancos periféricos particulares (p. ej., el ojo). El establecimiento de estas relaciones sinápticas preferenciales indica que las afinidades neuronales selectivas constituyen un determinante importante de la conectividad neural.

la estabilización de un sitio sináptico sobre las células diana, y a la capacidad de un axón en crecimiento para reconocer sitios específicos como óptimos. Se sugirió que las efrinas contribuyen a este proceso, al igual que las cadherinas. En ambos casos la diversidad de ligandos y receptores convierten a estas familias de moléculas de adhesión en candidatos atractivos. Esta especulación tiene un paralelo interesante en *Drosophila*. En la mosca, el gen para la molécula de adhesión celular DSCAM (el ortólogo en la mosca de la molécula de adhesión celular del síndrome de Down, "*d*own *s*yndrome *c*ell *a*dhesion *m*olecule", en los mamíferos, el gen por el cual se localiza en el cromosoma 21, que está duplicado en el síndrome de Down) tiene aproximadamente 38.000 isoformas sobre la base de la cantidad de exones en el gen y el corte y el em-



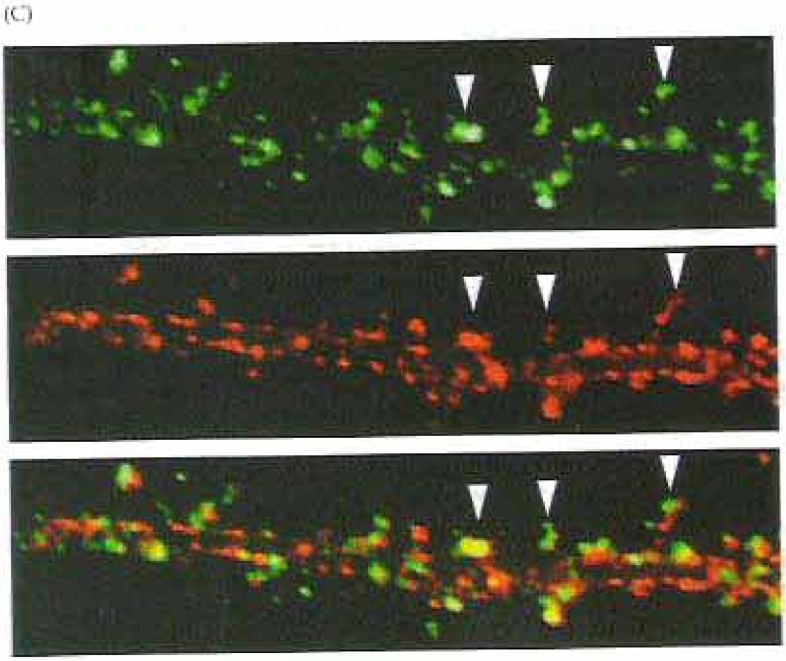


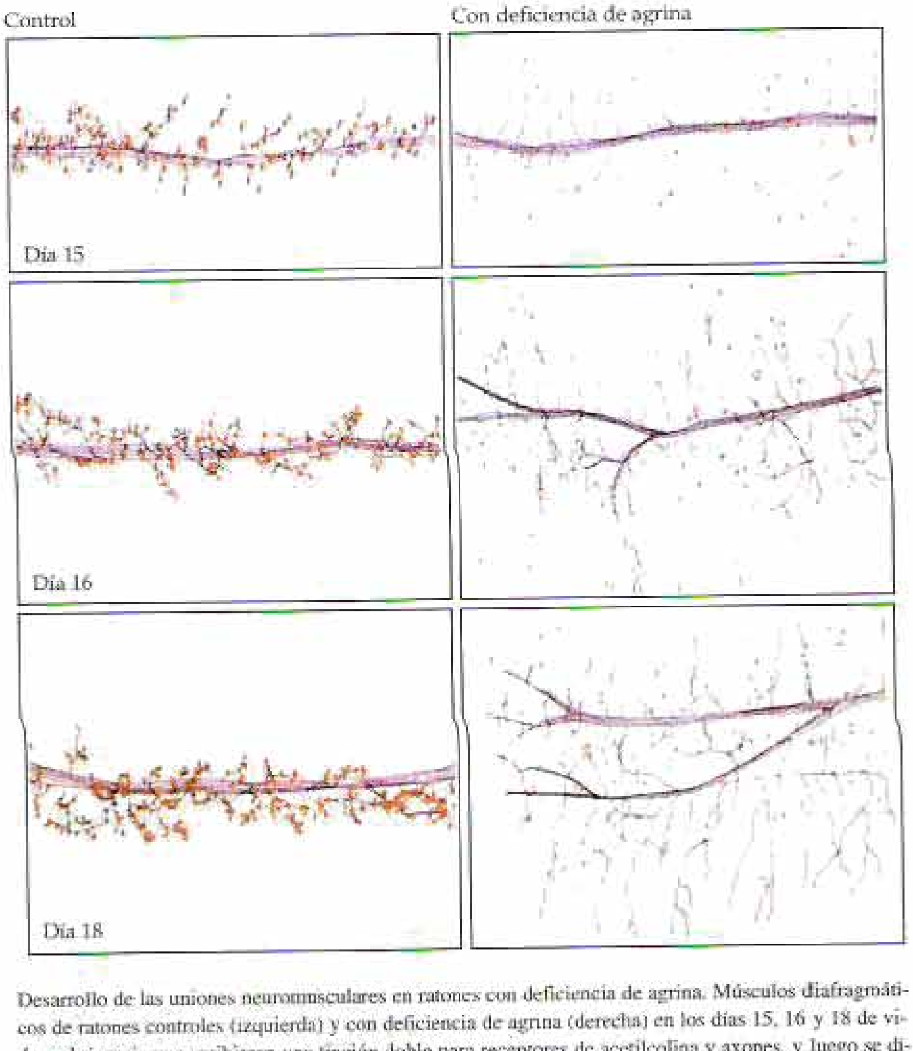
Fig. 21-8. Posibles mediadores moleculares de la identidad de las sinapsis. **A.** Organización del gen *DSCAM* en *Drosophila*. Cada una de las cuatro regiones de varios exones (4, 6, 9 y 17) tiene numerosas variantes de corte y empalme alternativo, y las diferentes combinaciones de estas cuatro regiones arrojan un potencial de 37.000 isoformas de la proteína DSCAM que pueden expresarse en distintos sitios sinápticos en el sistema nervioso en desarrollo de la mosca. **B.** Se observa una variabilidad similar de varios exones alternativos en el gen para γ-protocadherina de los mamíferos. **C.** Las isoformas distintas de γ-protocadherina (verde) se expresan en subgrupos de contactos sinápticos sobre las dendritas de neuronas del hipocampo en cultivo, lo que sugiere que los diferentes sitios sinápticos pueden tener distintos complementos de moléculas de adhesión que tal vez confieran especificidad a esas uniones sinápticas. (A, tomado de Schmucker y col., 2000; B, tomado de Wang y col., 2002; C, tomado de Phillips y col., 2003.)

ecuadro B

eñales moleculares que promueven la formación de sinapsis

Las sinapsis necesitan una organi- ción precisa de elementos presinápti- s y postsinápticos para funcionar co- ectamente (véanse caps. 4-7). Por emplo, en la unión neuromuscular las esículas sinápticas y la maquinaria de peración relacionada se localizan en tios en la terminación nerviosa deno- inados zonas activas, así como en la élula muscular postsináptica; los re- eptores de acetilcolina y otras molécu- s específicas de la sinapsis se locali- n en alta densidad exactamente por ebajo de las zonas activas presinápti- s. Durante los últimos 25 años algu- os investigadores identificaron las se- ales moleculares que guían la forma- ión de estos elementos en aposición uidadosa. Sus esfuerzos hallaron el ayor éxito en la unión neuromuscu- r, donde en la actualidad se sabe que na molécula denominada agrina es esponsable de iniciar algunos de los contecimientos que conducen a la for- nación de una sinapsis completamente uncional.

En un principio la agrina se identi- icó como resultado de su influencia en a reinervación de las uniones neuro- musculares de la rana luego del daño del nervio motor. En el músculo esque- lético maduro, en los casos típicos, ca- da fibra recibe un contacto sináptico único en una región muy especializada denominada placa terminal (véase cap. 5). U. J. McMahan, Josh Sanes y col. en la Harvard University y con ulteriori- ridad en las Universidades de Stanford y Washington observaron que los axones en regeneración reinervan con pre- cisión el sitio de la placa terminal original. Al intentar determinar las señales moleculares que subyacen a este fenómeno, estos autores aprovecharon que cada fibra muscular está rodeada por una vaina de matriz extracelular denominada lámina basal. Cuando las fibras musculares se degeneran, abandonan la lámina basal por detrás (al igual que los axones en degeneración); más aun, un plegamiento específico de la lámina basal en el antiguo sitio de la placa terminal permite su identificación continua. Cabe destacar que las terminaciones nerviosas presinápticas se diferencian en estos sitios originales aun cuando las fibras musculares asociadas están ausentes. Es notable también que las fibras musculares en regeneración forman especializaciones postsinápticas (como los receptores de acetilcolina



Desarrollo de las uniones neuromusculares en ratones con deficiencia de agrina. Músculos diafragmáticos de ratones controles (izquierda) y con deficiencia de agrina (derecha) en los días 15, 16 y 18 de vida embrionaria que recibieron una tinción doble para receptores de acetilcolina y axones, y luego se dibujaron con una cámara lúcida. Las fibras musculares en desarrollo se encuentran en sentido vertical. Tanto en los músculos controles como en los mutantes se presenta un nervio intramuscular (negro) y agregados de AChR (rojo) el día embrionario 15. En los controles, las ramas axónicas y los grupos de AChR están limitados a una banda en la placa terminal central en todos los estadios. Los agregados de AChR mutantes son más pequeños, menos densos y menos abundantes; los axones forman menos ramas y sus relaciones sinápticas están desorganizadas. (Tomado de Gautam y col., 1996.)

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Señales moleculares que promueven la formación de sinapsis

densamente empaquetados) justo en estas mismas localizaciones de la lámina basal en ausencia de fibras nerviosas Estos hallazgos muestran que la(s) señal(es) que guía(n) la formación de sinapsis se mantiene(n) en el medio extracelular después de eliminar el nervio o el músculo, quizás en el "fantasma" de la lámina basal que rodea a cada fibra muscular.

Utilizando un bioensayo basado en la agregación de receptores de acetilcolina para analizar los componentes de la lámina basal, McMahan y col. aislaron y purificaron agrina. Ésta es un proteoglucano hallado tanto en las neuronas motoras como en las fibras musculares de los mamíferos; también es abundante en el tejido encefálico. La forma neuronal de la agrina es sintetizada por las neuronas motoras, transportada hacia abajo en sus axones y liberada de las fibras nerviosas en crecimiento. La agrina se une a un receptor postsináptico cuya activación conduce al agrupamiento de los receptores de acetilcolina y, evidentemente, a acontecimientos ulteriores en la sinaptogénesis. El apoyo para el papel de la agrina como organizador de la diferenciación sináptica es el hallazgo de Sanes y col.: los ratones obtenidos por ingeniería genética que carecen del gen para la agrina se desarrollan in utero con pocas uniones neuromusculares (véase fig.). Es importante destacar que los ratones que solo carecían de la agrina neural tenían un deterioro tan grave como los que no lo presentaban en el nervio ni en el músculo. Los animales que carecen del receptor de la agrina tampoco desarrollan uniones neuromusculares y mueren al nacer. Por lo tanto, la agrina es uno de los primeros ejemplos de una molécula de origen presináptico que promueve la diferenciación postsináptica en las células diana.

Debido a que la formación de sinapsis requiere una interacción progresiva del componente presináptico con el postsináptico, es probable que también haya organizadores de origen postsináptico de la diferenciación presináptica. Sobre la base de los estudios de la lámina basal mencionados antes, Sanes y col. identificaron uno de estos grupos de moléculas, las β2-lamininas (denominadas originalmente s-laminina). Los ratones que carecen de β2-laminina muestran déficit en la diferenciación de las terminaciones nerviosas motoras e, inesperadamente, de las células gliales (de Schwann) asociadas con las terminaciones. Sin embargo, los defectos presinápticos en los mutantes de β2-laminina son considerablemente menos graves que los defectos postsinápticos en los mutantes de agrina, lo que sugiere que aún no se identificaron algunas señales retrógradas importantes.

Bibliografía

Burgess, R. W., Q. T. Nguyen, Y-J. Son, J. W. Lichtman y J. R. Sanes (1999) Alternatively spliced isoforms of nerve- and muscle-derived agrin: Their roles at the neuromuscular junction. Neuron 23: 33-44.

DeChiara, T. y otros 14 (1996) The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction in vivo. Cell 85: 501-512.

Gautam, M., y otros 6 (1996) Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice. Cell 85: 525-535.

McMahan, U. J. (1990) The agrin hypothesis. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50: 407-418.

Noakes, P. G., Gautam, J. Mudd, J. R. Sanes y J. P. Merlie (1995) Aberrant differenciation of neuromuscular junctions in mice lacking S-laminin/laminin β2. Nature 374: 258-262.

Patton, B. L., A. Y. Chiu y J. R. Sanes (1998) Synaptic laminin prevents glial entry into the synaptic cleft. Nature 393: 698-701.

Sanes, J. R., L. M. Marshall y U. J. McMahan (1978) Reinnervation of muscle fiber basal lamina after removal of myofibers. J. Cell Biol. 78: 176-198.

palme predicho (fig. 22-8A). En la mosca, DSCAM se expresa en los sitios sinápticos en el sistema nervioso en desarrollo. Todavía no está claro si las isoformas de corte y empalme individuales tienen una expresión diferente en distintos sitios sinápticos; sin embargo, si éste fuera el caso, la diversidad genómica puede contribuir con la diversidad sináptica. Aunque el ortólogo de DSCAM en los mamíferos no muestra una diversidad similar, algunos miembros de la familia de la protocadherina lo hacen (fig. 22-8B, C). Por lo tanto, se planteó la posibilidad de que algunas isoformas de corte y empalme de protocadherina puedan otorgar a los sitios sinápticos identidades singulares.

Interacciones tróficas y tamaño final de las poblaciones neuronales

La formación de contactos sinápticos entre los axones en crecimiento y sus parejas sinápticas señala el comienzo de un nuevo estadio del desarrollo. Una vez efectuados los contactos sinápticos, las neuronas se tornan dependientes en cierto grado de la presencia de sus blancos para una supervivencia y una diferenciación continuas; en ausencia de blancos sinápticos, los axones y las dendritas de las neuronas en desarrollo se atrofian y las células nerviosas pueden finalmente morir. Esta dependencia prolongada entre las neuronas y sus blancos se denomina **interacción trófica**. La palabra *trófico* proviene del griego *trophe*, y en términos generales significa "nutrición". A pesar de este nombre, el sustento que proporcionan a las neuronas por las interacciones tróficas no es el tipo derivado de los metabolitos como glucosa o ATP. En cambio, la dependencia se basa en moléculas de señalización específicas denominadas **factores neurotróficos**. Éstos, al igual que algunas otras moléculas de señalización intercelular (p. ej., mitógenos y citocinas), se originan en los tejidos diana y regulan la diferenciación, el crecimiento y por último la supervivencia de las neuronas. Estos factores (denominados para abreviar **neurotrofinas**) son singulares en que, al contrario de las moléculas de señalización inductivas y las moléculas de adhesión celular, su expresión está limitada fundamentalmente a las neuronas y algunas otras estructuras diana no neurales, como los músculos, y se los dectecta por primera vez una vez que se generaron las poblaciones iniciales de neuronas posmitóticas en los sistemas nervioso central y periférico nacientes.

¿Por qué las neuronas dependen tanto de sus blancos y por qué las interacciones celulares y moleculares específicas median esta dependencia? La respuesta a la primera parte reside en la escala cambiante del sistema nervioso en desarrollo y en el cuerpo al que sirve, así como en la necesidad relacionada de equiparar con precisión la cantidad de neuronas en poblaciones particulares con el tamaño de sus blancos. Los mecanismos por los que se generan las neuronas ya se consideraron en el capítulo 21. Sin embargo, hay otro problema en la generación del complemento final de neuronas. Una estrategia general –y sorprendente– en el desarrollo de los vertebrados es la producción de un exceso inicial de células nerviosas (del orden del doble o el triple); la población final se establece luego por la muerte de las neuronas que

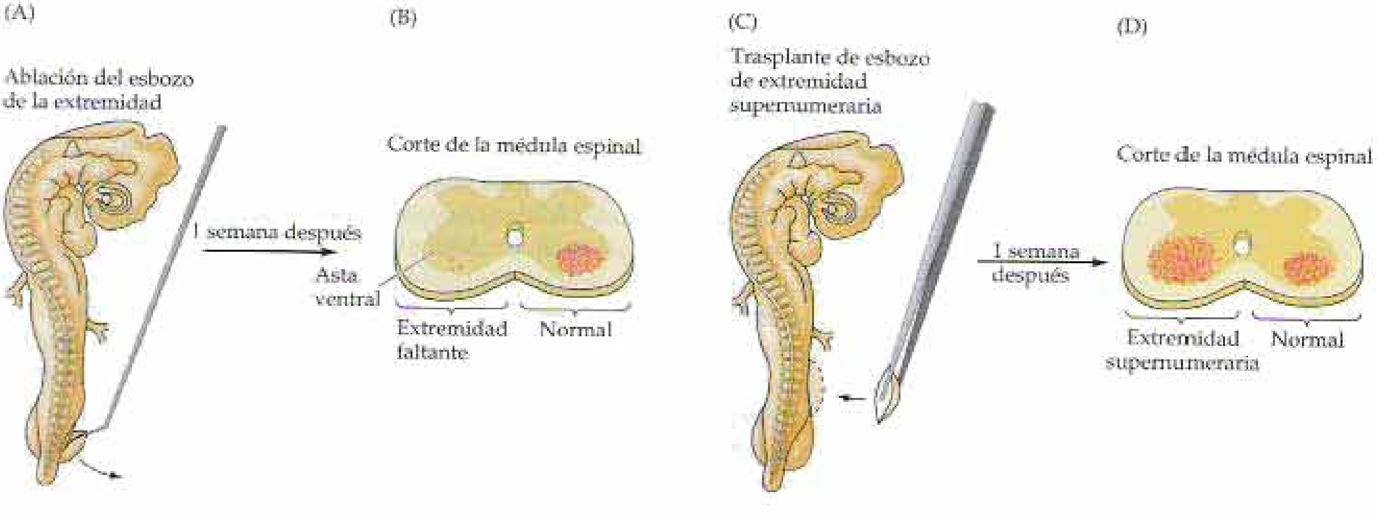

(A)
Ablación del esbozo de la extremidad
1 semana después
(B)
Corte de la médula espinal
Asta ventral
Extremidad faltante
Normal
(C)
Trasplante de esbozo de extremidad supernumeraria
1 semana después
(D)
Corte de la médula espinal
Extremidad supernumeraria
Normal

Fig. 22-9. Efecto de la eliminación o el aumento de los blancos neurales sobre la supervivencia de neuronas relacionadas. **A.** La amputación del esbozo de la extremidad en un embrión de pollo en el estadio apropiado de desarrollo (aproximadamente 2,5 días de incubación) produce una depleción del grupo de neuronas motoras que hubieran inervado la extremidad faltante. **B.** Corte transversal de la médula espinal lumbar en un embrión que se sometió a esta cirugía alrededor de una semana antes. Las neuronas motoras (puntos) en el asta ventral que hubieran inervado la extremidad posterior se degeneran casi por completo después de la amputación embrionaria: se presenta un complemento normal de neuronas motoras del otro lado. **C.** El agregado de una extremidad supernumeraria antes del período normal de muerte celular rescata las neuronas que en condiciones normales hubieran muerto. **D.** Este aumento conduce a una cantidad anormalmente grande de neuronas motoras de las extremidades (puntos) del lado relacionado con la extremidad supernumeraria. (Tomado de Hamburger, 1958, 1977; Hollyday y Hamburger, 1976.)

no interactúan satisfactoriamente con sus supuestos blancos (véase más adelante). Se sabe ahora que la eliminación de las neuronas supernumerarias está mediada por factores neurotróficos.

Los indicios de que los blancos desempeñan un papel importante en la determinación del tamaño de las poblaciones neuronales que los inervan provienen de una serie continua de estudios que se remontan hasta comienzos del siglo XX. La observación fundamental fue que la extirpación del esbozo de una extremidad de un embrión de pollo produce, en estadios embrionarios ulteriores, una reducción notable en la cantidad de células nerviosas (neuronas motoras a) en las porciones correspondientes de la médula espinal (fig. 22-9A, B). Estas neuronas supernumerarias mueren debido a la ausencia de soporte trófico. La interpretación de estos experimentos es que las neuronas, en la médula espinal en este caso, compiten entre ellas por un recurso presente en el blanco (la extremidad en desarrollo) que se encuentra disponible en un aporte limitado. En sustento de esta idea, muchas neuronas que normalmente hubieran muerto pueden rescatarse al incrementarse la cantidad de blanco disponible –en este ejemplo, al agregar otra extremidad que pueda ser inervada por los mismos segmentos medulares que inervan a la extremidad normal– lo que proporciona así un soporte trófico extra (fig. 22-9C, D). Por lo tanto, el tamaño de las poblaciones de células nerviosas en el adulto no está determinado completamente por adelantado como consecuencia de un programa genético rígido. Puede modificarse por interacciones idiosincrásicas neurona-blanco en cada individuo en desarrollo.

Otras interacciones competitivas en la formación de conexiones neuronales

Una vez establecidas y diferenciadas las poblaciones neuronales, las interacciones tróficas siguen modulando la formación de conexiones sinápticas, proceso que comienza en la vida embrionaria y se extiende mucho más allá del nacimiento. Entre los problemas que se deben resolver durante el establecimiento de la inervación se encuentra asegurar que cada célula diana está inervada por la cantidad correcta de axones y que cada axón inerva la cantidad correcta de células diana. El hecho de que estas cantidades sean correctas es evidentemente otro logro importante de las interacciones tróficas entre las neuronas en desarrollo y las células diana, y es necesario para establecer circuitos apropiados para sostener las demandas funcionales específicas de cada organismo individual.

Estudiar el refinamiento sináptico en el complejo circuito de la corteza cerebral o de otras regiones del sistema nervioso central es un desafío formidable. En consecuencia, muchas ideas básicas sobre la modificación continua del circuito encefálico en desarrollo provinieron de sistemas más simples y accesibles, principalmente de la unión neuromuscular y las células ganglionares autónomas de los vertebrados (fig. 22-10). Las fibras del músculo esquelético y las neuronas del adulto en algunas clases de ganglios autónomos (neuronas parasimpáticas) están inervadas por un solo axón. Sin embargo, al inicio cada una de estas células diana está inervada por axones provenientes de varias neuronas, lo que se denomina **inervación polineuronal**. En estos casos se pierden gradualmente las aferencias durante el desarrollo posnatal temprano hasta que queda sólo una. Este proceso de pérdida por lo general se denomina **eliminación de sinapsis**, si bien la eliminación en realidad se refiere a una reducción de la cantidad de diferentes *aferencias* axónicas hacia

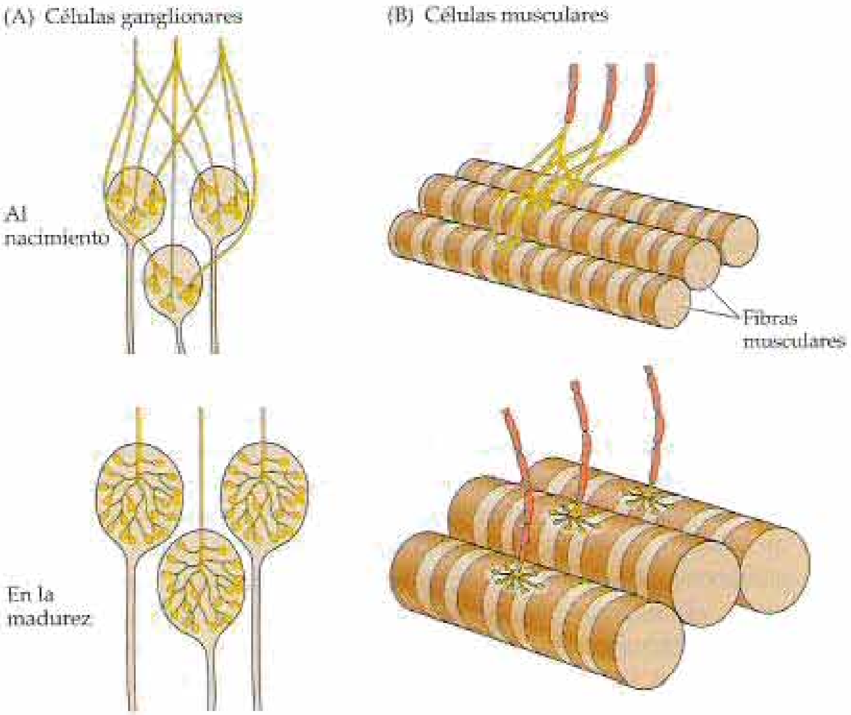


Fig. 22-10. Características principales de la reorganización sináptica durante las primeras semanas de vida posnatal en el sistema nervioso periférico de los mamíferos. En los ganglios que comprenden neuronas sin dendritas **A** y en los músculos **B**, cada axón inerva más células diana al nacimiento que en la madurez. Sin embargo, tanto en los músculos como en los ganglios, aumenta el tamaño y la complejidad del árbol terminal sobre cada célula diana. Por lo tanto, cada axón elabora cada vez más ramificaciones terminales y terminaciones sinápticas sobre las células diana que inervarán en la madurez. El común denominador de este proceso no es una pérdida neta de sinapsis, sino el enfoque por cada axón de una cantidad progresivamente creciente de maquinaria sináptica sobre menos células diana. (Tomado de Purves y Lichtman, 1980.)

las células diana, y no a una reducción de la cantidad global de *sinapsis* sobre las células postsinápticas. De hecho, la cantidad global de sinapsis (sitios especializados individuales para la liberación del neurotransmisor) en el sistema nervioso periférico aumenta en forma constante durante el curso del desarrollo, como sucede en todo el encéfalo. En distintos experimentos se observó que la eliminación de algunas aferencias iniciales hacia las células musculares y ganglionares es un proceso en el que las sinapsis que se originan en neuronas diferentes compiten entre ellas por la "propiedad" de una célula diana individual (véase recuadro B).

Es importante señalar que se considera que esta competencia está modulada por los patrones de la actividad eléctrica en las parejas presináptica y postsináptica. Por ejemplo, si se bloquean los receptores colinérgicos en la unión neuromuscular mediante curare (un antagonista potente del receptor colinérgico; véase cap. 6), persiste la inervación polineuronal. El bloqueo de los potenciales de acción presinápticos en los axones de las neuronas motoras (silenciando el nervio con tetrodotoxina, un bloqueante de los canales del sodio) también impide la reducción de la inervación polineuronal. Por lo tanto, el bloqueo de la actividad nerviosa reduce (o retarda) las interacciones competitivas y las reorganizaciones sinápticas asociadas.

Se desconoce el objeto de esta competencia. Algunos de los fenómenos de competencia dependientes de la actividad en músculos y ganglios autónomos (y en estructuras más complejas del sistema nervioso central) se podrían explicar al postular que: 1) las sinapsis requieren un nivel mínimo seguro de sostén trófico para persistir 2) los factores relevantes se secretan en cantidades limitadas por las células postsinápticas (diana) en respuesta a la activación sináptica y 3) las sinapsis sólo pueden disponer de sostén trófico si coincide su actividad y la de la célula diana. Sin embargo, hay pocos indicios directos de este escenario. Es igualmente plausible la idea de que las sinapsis activas proporcionan una señal desestabilizadora que debilita las aferencias con descarga asincrónica. Por lo tanto, aún es una cuestión clave el modo en que la actividad logra sus efectos sobre la conectividad sináptica.

Las ideas más útiles sobre la naturaleza de la reorganización sináptica durante el desarrollo provinieron de la observación directa de este proceso (fig. 22-11). Utilizando tinciones fluorescentes de diferentes colores que tiñen la terminación presináptica o la reorganización sináptica de los receptores postsinápticos, Jeff Lichtman y col. controlaron la misma unión neuromuscular durante días, semanas o más tiempo. Estas observaciones arrojaron algunos resultados inesperados. La competencia entre sinapsis que se originan en diferentes neuronas motoras no involucra el desplazamiento activo de la aferencia "perdida" por el "ganador" eventual. Más bien parece que las aferencias de los dos competidores se segregan de forma gradual. Entonces se atrofia el axón "perdido" y se retrae del sitio de la sinapsis. Esto se logra mediante una pérdida de las especializaciones postsinápticas correspondientes asociada con el "perdedor". También se pierden los receptores de neurotransmisores que se encuentran por debajo de las ramificaciones de las terminaciones que finalmente se eliminarán. Esta pérdida de receptores se desarrolla antes de que se separe la terminación nerviosa y se presume que reduce la fuerza sináptica de la aferencia, lo que produce una pérdida mayor de receptores postsinápticos, que conduce a una reducción mayor en la fuerza de la aferencia. Al parecer la espiral descendente de la eficacia sináptica conduce al aislamiento de la terminación presináptica. Entonces, las terminaciones restantes siguen creciendo y fortaleciéndose en el lugar a medida que se expande la región de la placa terminal durante el desarrollo muscular posnatal.

Se aprecia una reorganización generalmente similar de la inervación sináptica en otras distintas regiones del sistema nervioso periférico y central. En el sistema nervioso periférico la cantidad de axones presinápticos que inervan cada neurona también puede disminuir, como lo demuestran los estudios de ciertos ganglios autónomos. Se describió un proceso similar en el sistema nervioso central. En el cerebelo cada célula de Purkinje adulta está inervada por una fibra trepadora aislada (véase cap. 18); sin embargo, durante el desarrollo temprano, cada célula de Purkinje recibe numerosas aferencias de fibras trepadoras. Por último, en la corteza visual, la inervación binocular inicial de células se elimina para establecer aferencias de impulso molecular segregadas (véase cap. 23). El patrón de conexiones sinápticas que surge en

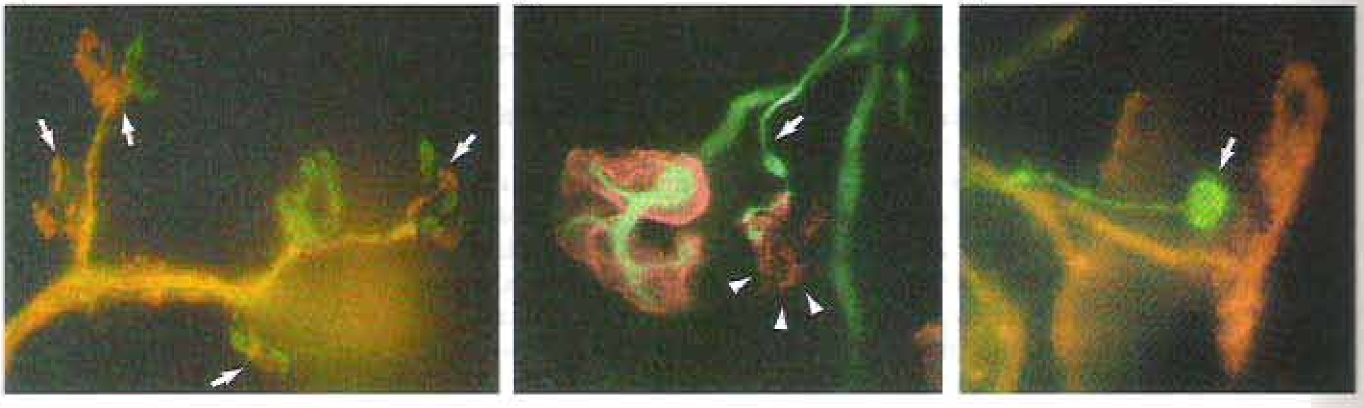


Fig. 22-11. Eliminación de sinapsis en las uniones neuromusculares. **A.** Varias uniones neuromusculares (flechas) de un feto de ratón (día embrionario 17). Las terminaciones rojas y verdes son sinapsis de dos axones diferentes que convergen en cada una de varias uniones. **B.** Una sola unión neuromuscular con una amplificación mayor durante un estadio tardío de competencia en el que una de las aferencias sinápticas está próxima a la eliminación (*flecha blanca*). La aferencia "perdida" se segregó totalmente desde el otro axón, y el área sináptica de la fibra muscular que ocupa (rojo marcado con un anticuerpo contra la acetilcolina) desaparece a medida que se elimina el nervio (*puntas de flecha*). **C.** Esta imagen muestra el resultado de la competencia sináptica inmediatamente después de que se separó el axón perdido (verde), que deja un axón rojo y su terminación. Obsérvese que el "perdedor" (axón verde) tiene un bulbo de retracción en el extremo (*flecha*) y el axón "ganador" (rojo) es significativamente más grueso. (Cortesía de J. W. Lichtman.)

el adulto no es simplemente una consecuencia de las identidades bioquímicas de los patrones sinápticos o de otras reglas determinadas del desarrollo. Más bien, el plan de instalación de los axones en la madurez es resultado de un proceso mucho más flexible en el que se forman, eliminan y remodelan las conexiones neuronales según circunstancias locales que reflejan las restricciones moleculares y la actividad eléctrica continua. Estas interacciones garantizan que toda célula diana esté inervada –y siga así– por la cantidad correcta de aferencias y sinapsis, y que todo axón de inervación haga contacto con un número apropiado de células diana con un número apropiado de terminaciones sinápticas. Por lo tanto, la regulación de **convergencia** (número de aferencias hacia una célula diana) y **divergencia** (número de conexiones que hace una neurona) en el sistema nervioso en desarrollo es otra consecuencia clave de las interacciones tróficas entre las neuronas y sus blancos. La regulación de la convergencia y la divergencia por las interacciones neurotróficas también recibe fuerte influencia de la forma de las neuronas, sobre todo la elaboración de dendritas (recuadro C), característica que también está sometida al control neurotrófico (véase más adelante).

Por lo tanto, las interacciones tróficas regulan tres pasos esenciales en la formación de los circuitos nerviosos maduros: compatibilizar la cantidad de aferencias con el espacio diana disponible; regular el grado de inervación de los aferentes individuales y sus parejas postsinápticas, y modular el crecimiento y la forma de las ramas axónicas y dendríticas.

Base molecular de las interacciones tróficas

Las tres funciones principales de la señalización neurotrófica –supervivencia de un subgrupo de neuronas de una población considerablemente más grande, la formación y el mantenimiento ulterior de cantidades apropiadas de conexiones, y la elaboración de ramas axónicas y dendríticas para sostener estas conexiones– pueden comprenderse en parte por el aporte y la disponibilidad de factores tróficos. Estas reglas implican varias presunciones generales acerca de las neuronas y sus estructuras diana (que pueden ser otras neuronas, músculos u otras estructuras periféricas). Primero, las neuronas dependen de la disponibilidad de cierta cantidad mínima de factor trófico para la supervivencia, y ulteriormente para la persistencia de cantidades apropiadas de conexiones diana. Segundo, los tejidos diana sintetizan y ponen a disposición de las neuronas en desarrollo los factores tróficos apropiados. Tercero, las estructuras diana producen factores tróficos en cantidades limitadas; en consecuencia, la supervivencia de las neuronas en desarrollo (y, con ulterioridad, la persistencia de las conexiones neuronales) depende de la competencia neuronal por el factor disponible. Una molécula trófica muy estudiada, la proteína denominada factor de crecimiento nervioso (NGF), proporcionó apoyo a estas presunciones. Si bien la historia del factor de crecimiento nervioso no explica por cierto todos los aspectos de las interacciones tróficas, ha sido un paradigma útil para comprender con más detalle de qué modo los blancos nerviosos influyen en la supervivencia y las conexiones de las células nerviosas que las inervan.

El NGF fue descubierto a comienzos de la década de 1950 por Rita Levi-Montalcini y Victor Hamburger en la Washington University. Sobre la base de experimentos que involucraban la supervivencia de neuronas motoras después de la extirpación de esbozos de extremidades en desarrollo (véase fig. 22-9), estos autores efectuaron una propuesta informada de que los tejidos

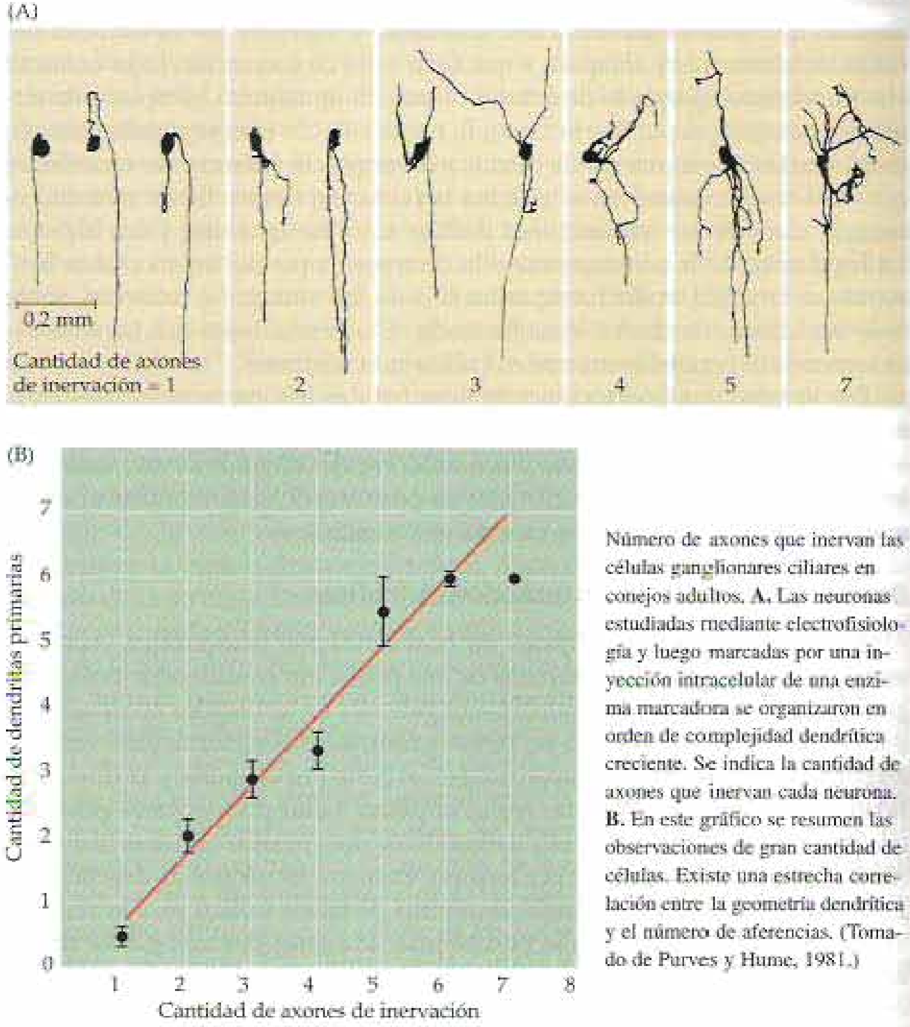
Recuadro C

¿Por qué las neuronas tienen dendritas?

Tal vez la característica más notable de las neuronas sea su morfología diversa. Algunas clases de neuronas no tienen dendritas en absoluto; otras presentan una arborización dendrítica modesta; otras poseen una arborización que rivaliza con la ramificación compleja de un árbol completamente maduro (véanse figs. 1-2 y 1-6). ¿Por qué sucede esto? Aunque hay muchas razones para esta diversidad, la configuración neuronal influye en la cantidad de aferencias diferentes que recibe una neurona diana al modular las interacciones competitivas entre los axones de inervación.

Los indicios de que la cantidad de aferencias que recibe una neurona depende de su configuración provinieron de algunos estudios del sistema autónomo periférico, donde es posible estimular la totalidad del complemento de axones que inervan un ganglio autónomo y sus neuronas componentes. Por lo general este enfoque no es factible en el sistema nervioso central debido a la complejidad anatómica de la mayoría de los circuitos centrales. Dado que se pueden marcar también neuronas postsinápticas individuales mediante un electrodo de registro intracelular, de rutina se pueden correlacionar las mediciones electrofisiológicas de la cantidad de axones diferentes que inervan una neurona con la forma de la célula diana. Tanto en los ganglios parasimpáticos como en los simpáticos, el grado de convergencia preganglionar sobre una neurona es proporcional a su complejidad dendrítica. Por lo tanto, las neuronas que carecen de dendritas en general están inervadas por una sola aferencia, mientras que las que presentan arborizaciones dendríticas crecientemente complejas están inervadas por una cantidad proporcionalmente mayor de axones diferentes (véase fig.). Esta correlación entre la configuración neuronal y la cantidad de aferencias se mantiene dentro de un solo ganglio, entre los diferentes ganglios de una única especie y entre ganglios homólogos de una gama de especies. Como las células ganglionares que tienen pocas dendritas o ninguna inicialmente están inervadas por varias aferencias diferentes (véase texto), la restricción de las aferencias al escenario limitado del soma celular en desarrollo evidentemente aumenta la competencia entre ellas, mientras que el agregado de dendritas a una neurona permite que numerosas aferencias persistan en una coexistencia pacífica. Es importante destacar que la complejidad dendrítica al menos de algunas clases de células ganglionares autónomas es influida por las neurotrofinas.

Indudablemente, una neurona inervada por un solo axón será más limitada en el alcance de sus respuestas que otra inervada por 100.000 aferencias (1 a 100.000 es el rango aproximado de convergencia en el encéfalo de los ma-



Número de axones que inervan las células ganglionares ciliares en conejos adultos. **A.** Las neuronas estudiadas mediante electrofisiología y luego marcadas por una inyección intracelular de una enzima marcadora se organizaron en orden de complejidad dendrítica creciente. Se indica la cantidad de axones que inervan cada neurona. **B.** En este gráfico se resumen las observaciones de gran cantidad de células. Existe una estrecha correlación entre la geometría dendrítica y el número de aferencias. (Tomado de Purves y Hume, 1981.)

míferos). Al regular la cantidad de aferencias que reciben las neuronas, la forma de las dendritas tiene gran influencia sobre la función.

Bibliografía

Hume, R. IU. y D. Purves (1981) Geometry of neonatal neurons and the regulation of synapse eliminaton. Nature 293: 469-471.

Purves, D. y R. I. Hume (1981) The relation of postsynaptic geometry to the number of presynaptic axons that innervate autonomic ganglion cells. J. Neurosci. 1: 441-452.

Purves, D. y J.W. Lichtman (1985) Geometrical differences among homologous neurons in mammals. Science 228: 298-302.

Purves, D., E. Rubin, W. D. Snider y J. W. Lichtman (1986) Relation of animal size to convergence, divergence and neuronal number in peripheral sympathetic pathways. J. Neurosci. 6: 158-163.

Snider, W. D. (1988) Nerve growth factor promotes dendritic arborization of sympathetic ganglion cells in developing mammals. J. Neurosci. 8: 2628-2634.

diana proporcionaban algún tipo de señal a las neuronas relevantes y que las cantidades limitadas de este agente explicaban la naturaleza aparentemente competitiva de la muerte de las células nerviosas. En concordancia, Levi-Montalcini y Hamburger emprendieron una serie de experimentos para explorar el origen y la naturaleza de la señal postulada, y se concentraron en las neuronas de las raíces dorsales y los ganglios simpáticos, y no en las neuronas de la médula espinal. Un antiguo estudiante de Hamburger había extirpado antes una extremidad de un embrión de pollo y la había reemplazado por un trozo de tumor de ratón. El resultado sorprendente de este experimento fue que el tumor parecía aportar un estímulo incluso más potente que la extremidad, y producía un agrandamiento de los ganglios sensitivos y simpáticos que normalmente inervan el apéndice. En nuevos experimentos, Levi-Montalcini y Hamburger aportaron indicios de que el tumor (un sarcoma del ratón) secretaba un factor soluble que estimulaba la supervivencia y el crecimiento de las células de los ganglios sensitivos y simpáticos. Levi-Montalcini diseñó entonces un bioensayo para el supuesto agente y, en colaboración con Stanley Cohen, aisló y caracterizó la molécula, que, para entonces, se había denominado factor de crecimiento nervioso, por su capacidad para inducir el crecimiento masivo de neuronas desde los ganglios explantados (fig. 22-12). (El término "neurita" se utiliza para describir las ramas neuronales cuando no se sabe si son axones o dendritas.) El NGF se identificó como una proteína y fue sustancialmente purificado a partir de una fuente biológica rica, las glándulas salivales del ratón macho. Después, se determinó su secuencia de aminoácidos y su estructura tridimensional, y se clonaron los cDNA que codificaban el NGF en varias especies.

La sustentación para la idea de que el NGF es importante para la supervivencia neuronal en circunstancias más fisiológicas surgió de algunas otras observaciones. Al privar a los ratones en desarrollo del NGF mediante la administración crónica de un antisuero contra NGF u otras estrategias se producían ratones adultos que carecían de la mayoría de las neuronas dependientes de NGF (fig. 22-12). Por el contrario, la inyección de NGF exógeno en roedores recién nacidos producía agrandamiento de los ganglios simpáticos, efecto opuesto al de la privación de NGF. Las neuronas en los ganglios de los animales tratados eran más numerosas y grandes; también había más neuropilo entre los cuerpos celulares, lo que sugirió la proliferación de axones,

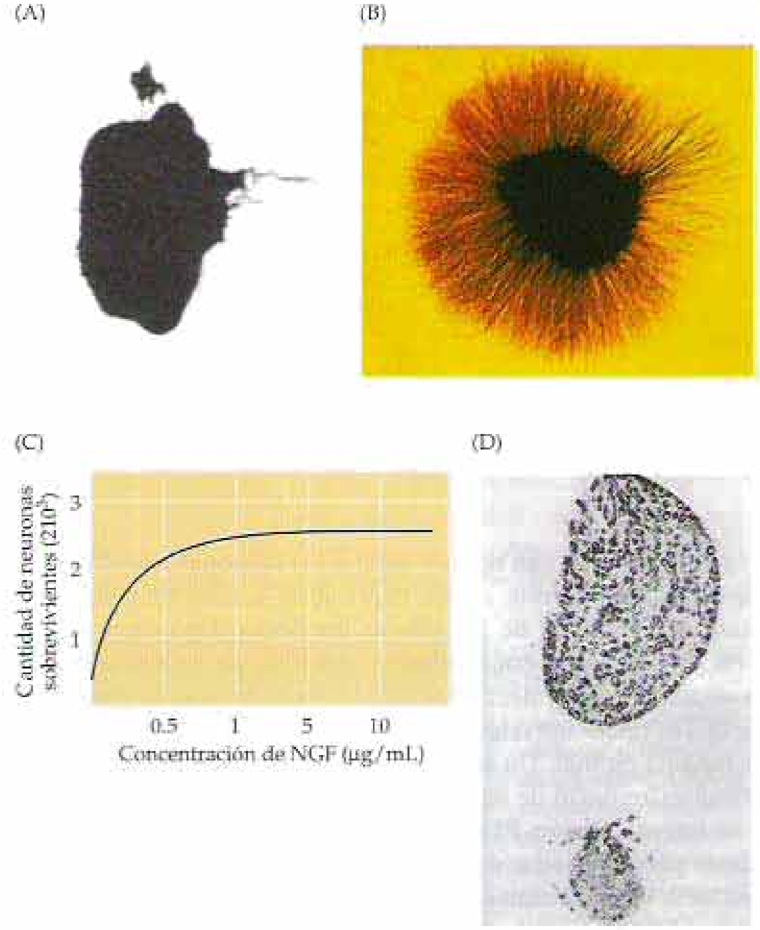

(A)
(B)
(C)
Cantidad de neuronas sobrevivientes (210^3)
3
2
1
0.5
1
5
10
Concentración de NGF (μg/mL)
(D)

Fig. 22-12. Efecto del NGF sobre la proliferación de neuritas. **A.** Ganglio sensitivo del pollo tomado de un embrión de 8 días y crecido en cultivos de órganos durante 24 horas en ausencia de NGF. En el coágulo de plasma en el que se introdujo el explante crecen pocas ramas neuronales. **B.** Ganglio similar en condiciones idénticas de cultivo 24 horas después del agregado de NGF al medio. El NGF estimula un halo de crecimiento de neuritas desde las células ganglionares. **C, D.** Efecto del NGF sobre la supervivencia de las células ganglionares simpáticas. **C.** La supervivencia de las células ganglionares simpáticas de la rata recién nacida en cultivo durante 30 días evaluada cuantitativamente en función de la concentración de NGF. Las curvas dosis-respuesta de este tipo confirman la dependencia estricta de estas neuronas de la disponibilidad de NGF. **D.** Corte transversal de un ganglio cervical superior de un ratón normal de 9 días (*arriba*) comparado con un corte similar de un compañero de camada en el que se inyectaron diariamente desde el nacimiento anticuerpos contra NGF (*abajo*). El ganglio del ratón tratado muestra una atrofia pronunciada, con pérdida obvia de células nerviosas. (A, B, tomados de Purves y Lichtman, 1985, cortesía de R. Levi-Montalcini; C, tomado de Chun y Patterson, 1977; D, tomado de Levi-Montalcini, 1972.)

dendritas y otros elementos celulares. La influencia espectacular del NGF sobre la supervivencia celular, asociada con lo que se conocía acerca de la importancia de la muerte neuronal en el desarrollo, sugirió que el NGF era en realidad una señal derivada del blanco que sirve para equiparar la cantidad de células nerviosas con el número de células diana.

La capacidad del NGF para sostener la supervivencia neuronal (y de la privación del NGF para aumentar la muerte celular) no es por sí sola una prueba inexpugnable de un papel fisiológico para este factor en el desarrollo. En particular, estas observaciones no proporcionaron evidencia directa alguna para la síntesis de NGF por los blancos neuronales (y de su captación desde ellos). Esta brecha fue llenada por otra serie de experimentos ingeniosos en varios laboratorios que mostraron que el NGF estaba presente en los blancos simpáticos y se correlacionaba de manera cuantitativa con la densidad de la inervación simpática. Además, se demostró el RNA mensajero para NGF en los blancos inervados por los ganglios simpáticos y sensitivos, pero no en los ganglios en sí o en los blancos inervados por otros tipos de células nerviosas. Como podría esperarse a partir de esta especificidad, se demostró que las neuronas sensibles al NGF también tienen moléculas receptoras para el factor trófico (véase la sección siguiente). Es importante destacar que el mensaje del NGF sólo aparece después de que los axones en crecimiento alcanzaron sus blancos; esto torna improbable que el NGF secretado actúe como molécula quimiotrópica (guía) in vivo (al igual que las netrinas y otras moléculas de adhesión celular explicadas antes). Por último, la gran mayoría de las neuronas simpáticas falta en los ratones en los que el gen que codifica el NGF sufrió una deleción.

En suma, luego de varias décadas de investigación en algunos laboratorios se mostró que el NGF media la supervivencia celular entre dos poblaciones neuronales específicas en aves y mamíferos (las neuronas simpáticas y una sub-

(A)

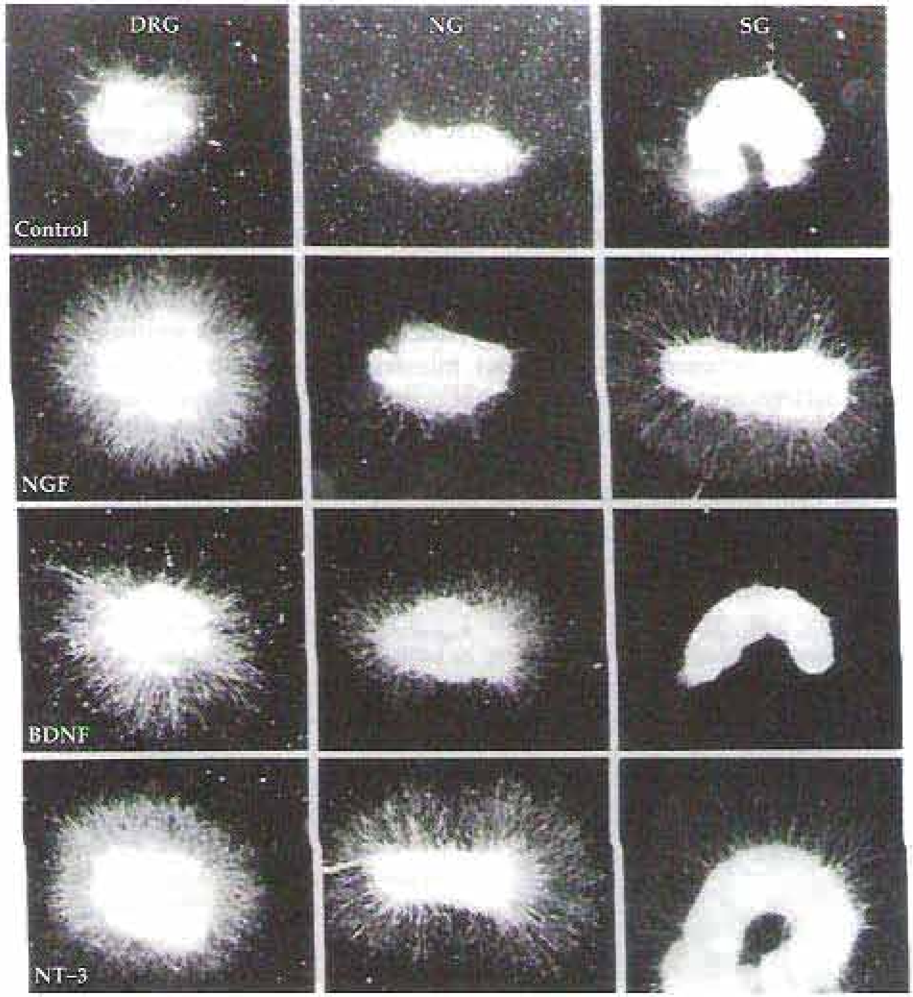
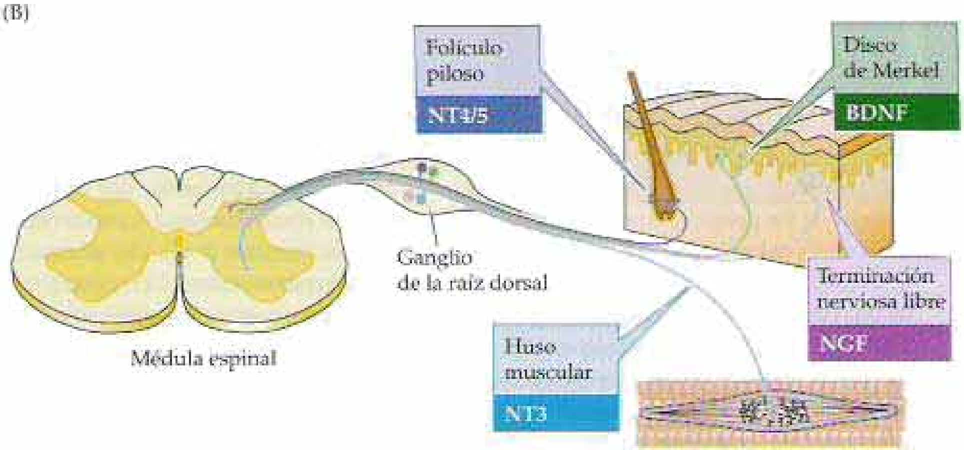


Fig. 22-13. Influencia de las neurotrofinas. **A.** Efecto de NGF, BDNF y NT-3 sobre la proliferación de neuritas desde ganglios de las raíces dorsales (columna izquierda), ganglios nodosos (columna intermedia) y ganglios simpáticos (columna derecha) explantados. Las especificidades de estas varias neurotrofinas se observan en la capacidad del NGF para inducir proliferación de neuritas a partir de los ganglios simpáticos y las raíces dorsales, pero no de los ganglios nodosos (que son los ganglios sensitivos de los nervios craneales que tienen un origen embriológico diferente de los ganglios de las raíces dorsales); de BDNF para inducir proliferación de neuritas a partir de los ganglios de las raíces dorsales y nodosos, pero no de los ganglios simpáticos, y de NT-3 para inducir proliferación de neuritas de los tres tipos de ganglios. **B.** Influencia específica de las neurotrofinas in vivo. Distintas clases de receptores somatosensitivos periféricos y las células ganglionares de las raíces dorsales que dan origen a estas terminaciones sensitivas dependen de factores tróficos diferentes en tejidos diana específicos. (A, tomado de Maisonpierre y col., 1990; B, tomado de Bibel y Barde, 2000.)

(B)



población de células de los ganglios sensitivos). Estas observaciones implican la muerte de las neuronas relevantes en ausencia de NGF; la supervivencia de un exceso de neuronas en presencia de niveles aumentados del factor; la presencia y la producción de NGF en los blancos neuronales; así como la presencia de receptores para NGF en la inervación de las terminaciones nerviosas. En realidad, estas observaciones definen los criterios que deben satisfacerse para llegar a la conclusión de que una molécula dada es en efecto un factor trófico.

Aunque el NGF aún es el factor neurotrófico mejor estudiado, fue evidente desde el inicio que sólo algunas clases de células nerviosas responden al NGF. La investigación de algunos laboratorios a fines de la década de 1980 y comienzos de la de 1990 permitió mostrar que el NGF es sólo uno de los miembros de una familia de moléculas tróficas relacionadas, las **neurotrofinas**. En la actualidad, hay tres miembros bien caracterizados de la familia de las neurotrofinas además de NGF: el **factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF)**, la **neurotrofina-3 (NT-3)** y la **neurotrofina 4/5 (NT-4/5)** (recuadro D). Si bien varias neurotrofinas son homólogas en la secuencia de aminoácidos y en la estructura, son muy diferentes en su especificidad (fig. 22-13). Por ejemplo, el NGF apoya la supervivencia de las neuronas simpáticas (y el crecimiento de neuronas desde ellas), mientras que otro miembro de la familia, el BDNF, no puede hacerlo. Por el contrario, el BDNF, pero no el NGF, puede sostener la supervivencia de ciertas neuronas de los ganglios sensitivos, que tienen un origen embrionario diferente. El NT-3 apoya a estas dos poblaciones. Dados los diversos sistemas cuyo crecimiento y conectividad deben coordinarse durante el desarrollo nervioso, esta especificidad tiene sentido.

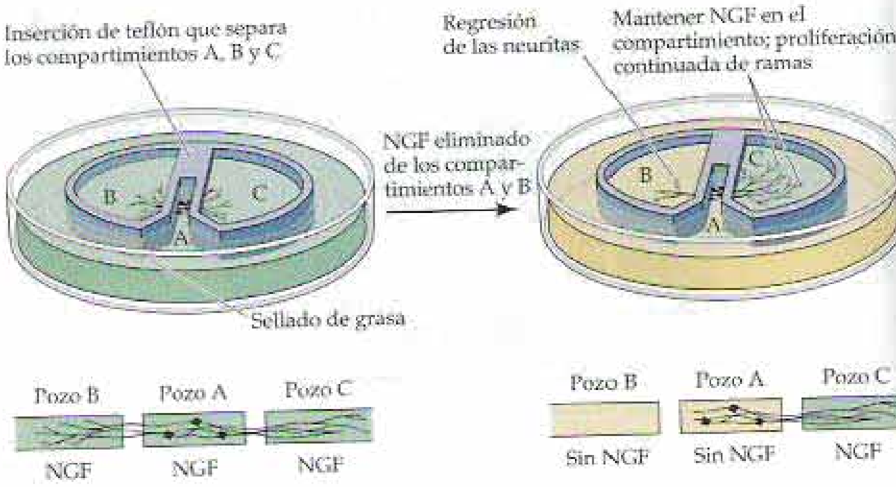

Inserción de teflón que separa los compartimientos A, B y C
Regresión de las neuritas
Mantener NGF en el compartimiento; proliferación continuada de ramas
NGF eliminado de los compartimientos A y B
B
C
A
Sellado de grasa
Pozo B
Pozo A
Pozo C
NGF
NGF
NGF
Pozo B
Pozo A
Pozo C
Sin NGF
Sin NGF
NGF

Fig. 22-14. Evidencia de que el NGF puede influir en el crecimiento de las neuritas p acción local. Tres compartimientos de una placa de cultivo (**A**, **B**, **C**) están separados entre sí por un divisor plástico sellado en la parte inferior de la placa con grasa. Las células aisladas de los ganglios simpáticos de ratas colocadas en el compartimiento A pueden cr cer a través del sello de grasa y en el interior de los compartimientos B y C. (Se muestra una imagen amplificada que mira hacia abajo sobre los compartimientos.) El crecimient en una cámara lateral se desarrolla mientras el compartimiento contenga la concentració suficiente de NGF. La extracción ulterior de NGF de un compartimiento produce una regresión local de las neuritas sin afectar la supervivencia de las células o las neuritas en l otros compartimientos. Estas observaciones muestran que el crecimiento neurítico pued ser controlado localmente por las neurotrofinas. (Tomado de Campenot, 1981.)

Recuadro D

El descubrimiento del BDNF y la familia de las neurotrofinas

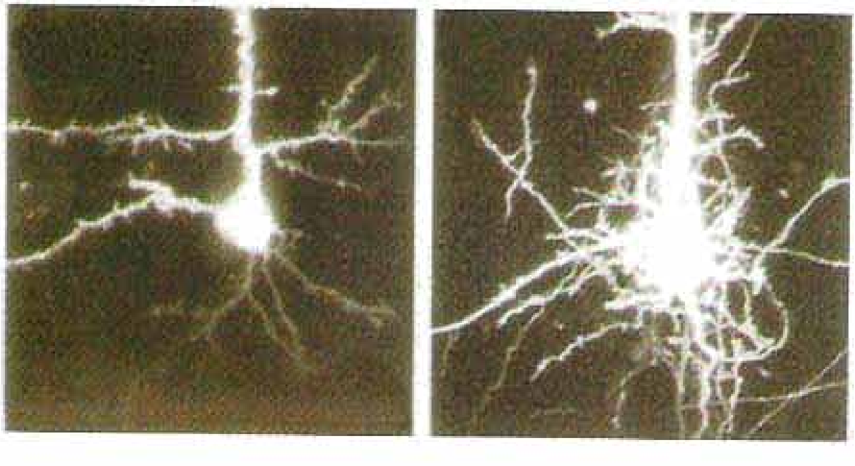
Aproximadamente durante los 30 años en que la investigación del NGF mostró que cumplía todos los criterios para un factor neurotrófico derivado de la estructura diana (véase texto), quedó claro que el NGF afectaba sólo algunas poblaciones específicas de neuronas periféricas. Por lo tanto, se presumía que debía haber otros factores neurotróficos que siguieran las mismas reglas, pero apoyaran la supervivencia y el crecimiento de otras clases de neuronas. En particular, si bien se mostró que el NGF era secretado por las estructuras diana *periféricas* de las neuronas sensitivas y simpáticas primarias, presumiblemente las neuronas diana del encéfalo y la médula espinal producían otros factores que apoyaban las proyecciones *centrales* de las neuronas sensitivas.

Sin embargo, la serendipidad de la glándula salival del ratón y sus niveles extraordinarios de NGF no se repitieron para estos factores adicionales, y se probó que la búsqueda de presuntos factores neurotróficos que actuaban sobre el sistema nervioso central era prolongada y difícil. En realidad, no fue hasta la década de 1980 en que el trabajo pionero de Yves Barde, Hans Thoenen y col. permitió identificar y purificar un factor del encéfalo que denominaron factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF). Como sucede con el NGF, este factor se purificó sobre la base de su capacidad para promover la supervivencia y el crecimiento de las neuritas de las neuronas sensitivas. Sin embargo, el BDNF se expresa con niveles tan pequeños que ¡se necesitó una purificación de más de un millón de veces antes de identificar la proteína!

Luego, la microsecuenciación y la tecnología del DNA recombinante permitieron un progreso rápido aun a partir de las cantidades escasas disponibles de proteína BDNF purificada. Para 1989 el grupo Barde había podido clonar el cDNA para BDNF. Sorprendentemente –a pesar de su origen diferente por completo y su especificidad neuronal distinta– el BDNF resultó ser pariente cercano del NFG. Sobre la base de las homologías entre las estructuras primarias de NGF y BDNF, al año siguiente seis laboratorios independientes (incluido el de Barde) comunicaron la clonación de un tercer miembro de la familia de las neurotrofinas, la neurotrofina-3 (NT-3). En la actualidad se comunicaron cuatro miembros de la familia de las neurotrofinas en distintas especies de vertebrados (véase texto).

Algunos experimentos sobre BDNF y otros miembros de la familia de las neurotrofinas en la última década apoyaron la conclusión de que la supervivencia y el crecimiento de diferentes poblaciones neuronales en el SNP y el SNC dependen de diferentes neurotrofinas, relaciones mediadas por la expresión de receptores de membrana específicos para cada neurotrofina (véase fig.). Sin embargo, no se observó la relación espectacular entre la supervivencia de las poblaciones neuronales y las neurotrofinas en el SNC, donde se expresan fundamentalmente BDNF, NT-3 y NT-4/5, así como sus receptores. La demostración más notable de esta diferencia se observó en ratones "noqueados" en los que se produjo la deleción de los genes individuales que codifican las neurotrofinas o los receptores Trk: mientras estas deleciones genéticas condujeron a déficit predecibles en el SNP (véase texto), en general tuvieron un impacto mínimo sobre la estructura y la función del SNC.

Por lo tanto, la parte que desempeñan las neurotrofinas en el SNC aún es mucho menos certera. Una posibilidad es que estén más involucradas en la regulación de la diferenciación y el fenotipo neuronal en el SNC que en sostener la supervivencia neuronal en sí. A este respecto, la expresión de las neurotrofinas está estrechamente regulada



Las neurotrofinas influyen en las arborizaciones dendríticas en la corteza cerebral en desarrollo. La célula de la izquierda fue transfectada solo con el gen para la proteína fluorescente verde (GPF), la de la derecha con GFP más el gen que codifica BDNF. En menos de 24 horas, las neuronas transfectadas con BDNF producen ramificaciones dendríticas elaboradas, que recuerdan el halo inducido por NGF en los ganglios periféricos (véase fig. 22-12B). (Tomado de Horch y col., 1999.)

(continúa)

Recuadro D *(cont.)*

El descubrimiento del BDNF y la familia de las neurotrofinas

por la actividad eléctrica y sináptica, lo que sugiere que pueden influir también en los procesos dependientes de la experiencia durante la formación de circuitos en el SNC.

Bibliografía

Hofer, M. M. y Y.-A. Barde (1988) Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. Nature 331: 261-262.

Hohn, A., J. Leibrock, K. Bailey y Y.-A. Barde (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/ brain-derived neurotrophic factor family. Nature 344: 339-341.

Horch, H. W., A. Kruttgen, S. D. Portbury y L. C. Katz (1999) Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. Neuron 23: 353-364.

Leibrock, J. y otros 7 (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. Nature 341: 149-152.

Snider, W. D. (1994) Functions of the neurotrophins during nervous system development: What the knockouts are teaching us. Cell 77: 627-638.

Señalización de las neurotrofinas

Todas las observaciones biológicas sobre las interacciones de las neurotrofinas sugieren que la señalización a través de las neurotrofinas activa por lo menos 3 tipos diferentes de respuestas: supervivencia/muerte celular, estabilización/eliminación de sinapsis y crecimiento/retracción de prolongaciones. Esta impresión fue generada inicialmente por los experimentos que presentaban NGF a subgrupos de prolongaciones neuronales sin exponer el cuerpo celular al factor (fig. 22-14). El resultado de este experimento indicó que el NGF podía actuar localmente para estimular el crecimiento de las neuritas –aún cuando otras prolongaciones de la misma célula, privadas de NGF, se retraigan. Además, en algunos experimentos fisiológicos se indicó que el NGF y otras neurotrofinas podían influir en la actividad y la plasticidad sináptica, de nuevo independiente de sus efectos sobre la supervivencia celular. Por lo tanto, hay un alto grado de selectividad de las acciones de las neurotrofinas, que depende del factor neurotrófico disponible, el estadio de diferenciación de la neurona que responde y los dominios celulares donde tiene lugar la señalización neurotrófica.

Las acciones selectivas de las neurotrofinas surgen de sus interacciones con dos clases de receptores: los receptores Trk (para tirosincinasa) y el receptor p75. Hay tres receptores Trk, cada uno de los cuales es una proteína transmembrana única con un dominio citoplasmático de tirosincinasa. **TrkA** es fundamentalmente un receptor para NGF, **TrkB**, un receptor para BDNF y NT-4/5 y **Trkc**, un receptor para NT-3 (fig. 22-15). Además, todas las neurotrofinas pueden activar la proteína receptora **p75**. Las interacciones entre las neurotrofinas y p75 muestran otro nivel de selectividad y especificidad de la señalización de las neurotrofinas. Todas las neurotrofinas se secretan en una forma no procesada que sufre un clivaje proteolítico ulterior. El receptor p75 tiene alta afinidad por las neurotrofinas no procesadas y baja afinidad por los ligandos procesados, mientras que los receptores Trk tienen alta afinidad sólo por los ligandos procesados. Por lo tanto, la expresión de un subtipo particular de receptor Trk o p75 confiere la capacidad de responder a la neurotrofina

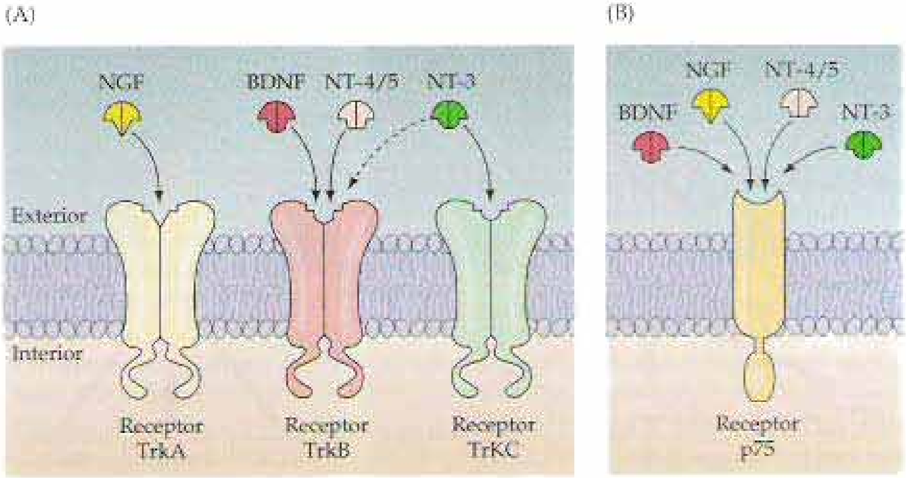


Fig. 22-15. Receptores de neurotrofinas y su especificidad por ellas. **A.** La familia Trk de tirosincinasas de receptor para las neurotrofinas. Trk es fundamentalmente un receptor para NGF, TrkB un receptor para BDNF y NT-4/5, y TrkC un receptor para NT-3. Debido al alto grado de homología estructural entre las neurotrofinas y los receptores Trk, hay cierto grado de activación cruzada entre factores y receptores. Por ejemplo, NT-3 puede unirse a TrkB y activarlo en algunas condiciones, según lo indica la flecha rayada. Estos distintos receptores permiten que varias neuronas respondan de forma selectiva a las diferentes neurotrofinas. **B.** El receptor de neurotrofinas de baja afinidad p75 se une a todas las neurotrofinas con bajas afinidades (como su nombre lo indica). Este receptor confiere la capacidad de responder a una amplia gama de neurotrofinas entre clases ampliamente distribuidas de neuronas en los sistemas nerviosos periférico y central.

correspondiente. Como las neurotrofinas, los receptores Trk y p75 se expresan sólo en subgrupos de neuronas, la unión selectiva entre el ligando y el receptor explica la especificidad de las interacciones neurotróficas relevantes.

La señalización a través de los receptores Trk o del receptor p75 puede conducir a cambios en los tres dominios que son sensibles a la señalización neurotrófica: supervivencia/muerte celular, crecimiento/diferenciación de células y prolongaciones, y estabilización o eliminación sináptica dependientes de la actividad. Cada clase de receptor (Trk o p75) puede participar en distintas cascadas de señalización intracelular que conducen a modificaciones en el estado celular (motilidad, adhesión, etc.) o a la expresión de genes y, por lo tanto, puede resultar en las consecuencias conocidas de las interacciones neurotróficas (fig. 22-16). Por lo tanto, el conocimiento de los efectos específicos de las interacciones neurotróficas para cualquier célula se basa por lo menos en tres trozos de información: las neurotrofinas disponibles localmente, la combinación de receptores en la neurona relevante y las vías de señalización intracelular expresadas por esa neurona. Así, la sutileza y la diversidad de los circuitos neuronales se establecen durante el desarrollo debido a diferentes combinaciones de neurotrofinas, sus receptores y los mecanismos de transducción de señales que en conjunto determinan la cantidad de neuronas, su forma y sus patrones de conexiones. Presumiblemente, la interrupción de estos procesos que dependen de las neurotrofinas, ya sea durante el desarrollo o en el encéfalo adulto, puede conducir a trastornos neurodegenerativos en los que las neuronas mueren debido a la falta de un soporte trófico apropiado, con consecuencias devastadoras para los circuitos que definen las células, y los comportamientos controlados por esos circuitos. En realidad, los mecanismos patogénicos de enfermedades neurodegenerativas tan diversas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las enfermedades de Parkinson, Huntington y Alzheimer pueden reflejar deficiencias de la regulación neurotrófica.

Resumen

Las neuronas en el encéfalo en desarrollo deben integrar distintas señales moleculares para determinar dónde envían sus axones, si viven o mueren, sobre qué células forman las sinapsis, cuántas sinapsis forman y si las retienen.

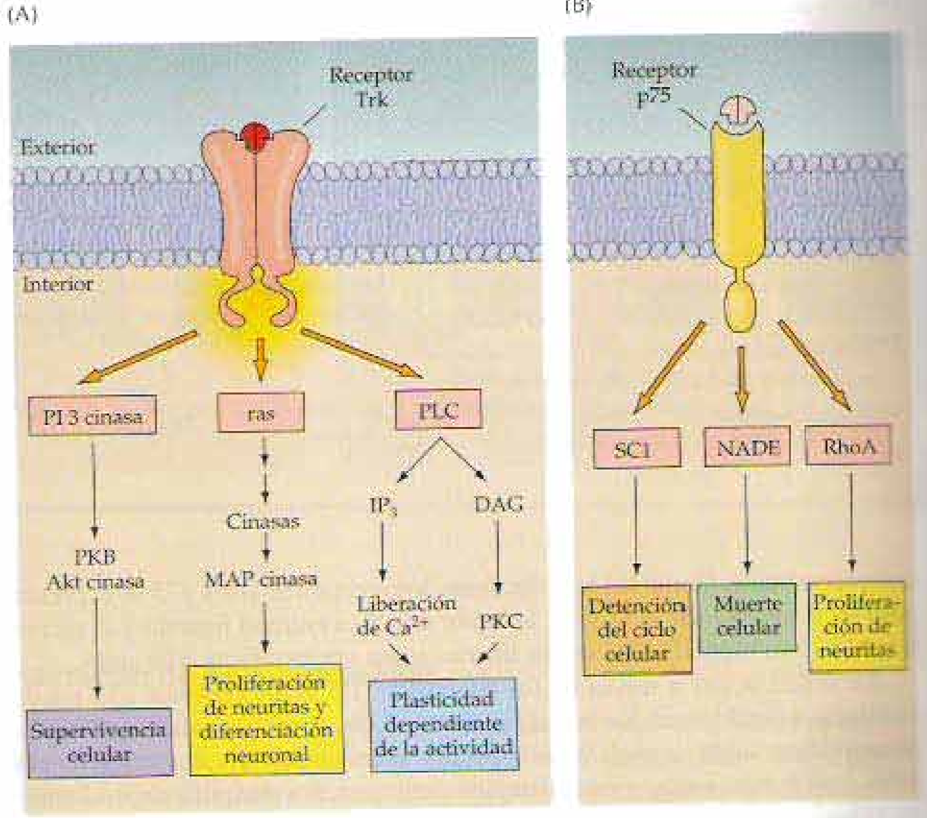

(A)
Receptor Trk
Exterior
Interior
PI 3 cinasa
ras
PLC
IP$_3$
DAG
Cinasas
PKB
Akt cinasa
MAP cinasa
Liberación de Ca^{2+}
PKC
Supervivencia celular
Proliferación de neuritas y diferenciación neuronal
Plasticidad dependiente de la actividad
(B)
Receptor p75
SC1
NADE
RhoA
Detención del ciclo celular
Muerte celular
Proliferación de neuritas

Fig. 22-16. Señalización a través de las neurotrofinas y sus receptores. **A.** La señalización por dímeros de Trk puede conducir a distintas respuestas celulares, en función de la cascada de señalización intracelular en que participa el receptor luego de unirse al ligando. Entre las posibilidades se incluyen supervivencia celular (a través de la vía de proteincinasa C/AKT); proliferación de neuritas (a través de la vía de la MAP-cinasa) y plasticidad dependiente de la actividad (por las vías de Ca^{2+}/calmodulina y PKC). **B.** La señalización a través de la vía de p75 puede conducir a la proliferación de las neuritas mediante la interacción con las cinasas Rho, o a la detención del ciclo celular y la muerte celular por medio de otras distintas cascadas de señalización intracelulares.

Las moléculas fijas o difusibles, quimiotrópicas, quimiorrepulsivas y tróficas regulan la trayectoria de los axones en crecimiento y las conexiones sinápticas que forman con las células diana. Estas interacciones del desarrollo crecen en semanas, meses y en cierta medida pueden continuar con un bajo nivel durante toda la vida del animal, a medida que cambia el tamaño y las demandas funcionales del cuerpo. Las moléculas de adhesión celular influyen en la dirección inicial de los axones hacia zonas diana apropiadas al modular la dirección y la extensión de la motilidad del cono de crecimiento. Los primeros efectos de los agentes tróficos se observan sobre la supervivencia y la diferenciación celular. Una vez que se establece la cantidad apropiada de neuronas, las señales tróficas siguen gobernando el establecimiento de las conexiones nerviosas, sobre todo la extensión de las arborizaciones axónicas y dendríticas. Los defectos en la guía en fase temprana de los axones son responsables de distintos síndromes neurológicos congénitos, y los trastornos que se cree que reflejan la disfunción trófica pueden subyacer a enfermedades degenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Parkinson. El conocimiento de la base molecular de la guía del axón, la formación de sinapsis y la señalización trófica comenzó hace un siglo y derivó en el presente en un esfuerzo constante dedicado a identificar factores y vías de señalización adicionales para aclarar sus distintas funciones tanto en el encéfalo en desarrollo como en el encéfalo adulto. Otro objetivo que parece estar actualmente al alcance es la aplicación de este conocimiento para comprender el espectro de las enfermedades neurológicas antes intratables.

as adicionales

nes

I. G. y D. C. Merz (1998) DCC and ne-
, Opin. Cell Biol.10: 609-613.

. B., A. L. Kolodkin, D. D. Ginty y J. F.
(2003) Signaling at the growth cone: Li-
ptor complexes and the control of axon
d guidance. Annu. Rev. Neurosci. 26:

ntalcini, R. (1987) The nerve growth
years later. Science 237: 1154-1162.

. R y Y. A. Barde (1996) Physiology of
rophins. Annu. Rev. Neurosci. 19: 289-

, J. W. y H. Coleman (2000) Synapse
n and indelible memory. Neuron 25:

D. y J. W. Lichtman (1978) Formation
tenance of synaptic connections in auto-
nglia. Physiol. Rev. 58: 821-862.

D. y J. W. Lichtman (1980) Elimination
ses in the developing nervous system.
10: 153-157.

D., W. D. Snider y J. T. Voyvodic (1988)
egulation of nerve cell morphology and
n in the autonomic nervous system. Na-
123-128.

A. (2000) Semaphorins and their recep-
ertebrates and invertebrates. Curr. Opin.
l. 10: 88-94.

t, L. F. y K. J. Tomaselli (1991) Extra-
matrix molecules and their receptors:
s in neural development. Annu. Rev.
14: 531-570.

ser, U. (1993) Adhesion molecules of
ous system. Curr. Opin. Neurobiol. 3:

R. y J. W. Lichtman (1999) Develop-
the vertebrate neuromuscular junction.
v. Neurosci. 22: 389-442.

M. E., J. P. Kapfhammer y C. E. Band-
93) Inhibitors of neurite growth. Annu.
rosci. 16: 565-595.

. A. y M. E. Greenberg (1996) Intrace-
naling pathways activated by neurotrop-
s. Annu. Rev. Neurosci. 19: 463-489.

ntiago, I, L. J. Greenlund, E. M. John-
y W. D. Snider (1995) Molecular gene-
uronal survival. Curr. Opin. Neurobiol. 5:

G. (1999) Neuronal guidance: A genetic
ctive. Trends Genet. 15: 113-118.

Articulos originales importantes

Baier, H. y F. Bonhoeffer (1992) Axon guidance by gradients of a target-derived component. Science 255: 472-475.

Balice-Gordon, R. J. y J. W. Lichtman (1994) Long-term synapse loss induced by focal blockade of postsynaptic receptors. Nature 372: 519-524.

Balice-Gordon, R. J., C. K Chua, C. C. Nelson y J. W. Lichtman (1993) Gradual loss of synaptic cartels precedes axon withdrawal at developing neuromuscular junctions. Neuron 11: 801-815.

Brown, M. C., J. K S. Jansen y D. van Essen (1976) Polyneuronal innervation of skeletal muscle in new-born rats and its elimination during maturation. J. Physiol. (Lond.) 261: 387-422.

Campenot, R B. (1977) Local control of neurite development by nerve growth factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 4516-4519.

Dontchev, V. D. y P. C. Letourneau (2002) Nerve growth factor and semaphorin 3A signaling pathways interact in regulating sensory neuronal growth cone motility. J. Neurosci. 22: 6659-6669.

Drescher, U., C Kremoser, C. Handwerker, J. Loschinger M. Noda y F. Bonhoeffer (1995) In vitro guidance of retinal ganglion cell axons by RAGS, a 25 kDa tectal protein related to ligands for Eph receptor tyrosine kinases. Cell 82: 359-370.

Fredette, B. J. y B. Ranscht (1994) T-cadherin expression delineates specific regions of the developing motor axon-hindlimb projection pathway. J. Neurosci. 14: 7331-7346.

Farinas, I., K. R. Jones, C. Backus, X. Y. Wang and L. F. Reichardt (1994) Severe sensory and sympathetic deficits in mice lacking neurotrophin-3. Nature 369: 658-661.

Kaplan, D. R., D. Martin-Zanca y L. F. Parada (1991) Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the *trk* proto-oncogene product induced by NGF. Nature 350: 158-160.

Kennedy, T. E., T. Serafini, J. R. De La Torre y M. Tessier-Lavigne (1994) Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. Cell 78: 425-435.

Kolodkin, A. L, D. J. Matthes y C. S. Goodman (1993) The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. Cell 75: 1389-1399.

Langley, J. N. (1895) Note on regeneration of pre-ganglionic fibres of the sympathetic. J. Physiol. (Lond.) 18: 280-284.

Levi-Montalcini, R. y S. Cohen (1956) In vitro and in vivo effects of a nerve growth-stimulating agent isolated from snake venom. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 42: 695-699.

Lichtman, J. W. (1977) The reorganization of synaptic connexions in the rat submandibular ganglion during post-natal development. J. Physiol. (Lond.) 273: 155-177.

Lichtman, J. W. L. Magrassi y D. Purves (1987) Visualization of neuromuscular junctions over periods of several months in living mice. J. Neurosci. 7: 1215-1222.

Luo, Y. D. Raible y J. A. Raper (1993) Collapsin: A protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. Cell 75: 217-227.

Messersmith, E. K., E. D. Leonardo C. J. Shatz, M. Tessier-Lavigne, C. S. Goodman y A. L. Kolodkin (1995) Semaphorin III can function as a selective chemorepellent to pattern sensory projections in the spinal cord. Neuron 14: 949-959.

Oppenheim, R. W., D. Prevette y S. Homma (1990) Naturally occurring and induced neuronal death in the chick embryo in vivo requires protein and RNA synthesis: Evidence for the role of cell death genes. Dev. Biol. 138: 104-113.

Serafini, T., y otros 6 (1996) Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. Cell 87: 1001-1014.

Sperry, R. W. (1963) Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 50: 703-710.

Walter, J., S. Henke-Fahle y F. Bonhoeffer (1987) Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. Development 101: 909-913.

Libros

Letourneau, P. C., S. B. Kater y E. R. Macagno (eds.) (1991) *The Nerve Growth Cone*. New York: Raven Press.

Loughlin, S. E. y J. H. Fallon (eds.) (1993) *Neurotrophic Factors*. San Diego, CA: Academic Press.

Purves, D. (1988) *Body and Brain: A Trophic Theory of Neural Connections*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Ramón y Cajal, S. (1928) *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. R. M. May (ed.). New York: Hafner Publishing.

Capítulo 23

Modificación de los circuitos encefálicos como resultado de la experiencia

Aspectos generales

La gran diversidad que presentan tanto la personalidad como las capacidades y conductas en el ser humano, tiene su origen, sin duda, en el carácter único que posee el encéfalo de cada individuo. Estas diferencias neurobiológicas fascinantes entre los seres humanos derivan de las influencias hereditarias y ambientales. Los primeros pasos en la construcción del circuito del encéfalo –el establecimiento de las distintas regiones encefálicas, la generación de las neuronas, la formación de los tractos axónicos principales, la guía de los axones en crecimiento hacia las estructuras diana apropiadas y la iniciación de la sinaptogénesis– dependen principalmente de los procesos celulares y moleculares intrínsecos descritos en capítulos anteriores. Sin embargo, una vez que se establecen los esbozos de las vías encefálicas, los patrones de actividad neuronal (incluidos los producidos por la experiencia) modifican los circuitos sinápticos del encéfalo en desarrollo. La actividad neuronal generada por interacciones con el mundo exterior en la vida posnatal proporciona así un mecanismo por el cual el medio ambiente puede influir en la estructura y la función del encéfalo. Muchos de los efectos de la actividad se traducen a través de vías de señalización que modifican los niveles de Ca^{2+} intracelular e influyen así en la organización del citoesqueleto local y en la expresión genética (véase cap. 7). Esta influencia mediada por la actividad sobre el encéfalo en desarrollo es más importante durante las ventanas temporales denominadas períodos críticos. A medida que los seres humanos y otros animales maduran, el encéfalo se torna cada vez más refractario a las lecciones de la experiencia, y los mecanismos celulares que modifican la conectividad neural se tornan menos eficaces.

Períodos críticos

Los mecanismos celulares y moleculares señalados en los capítulos 21 y 22 construyen un sistema nervioso de complejidad anatómica impresionante. Estos mecanismos y sus consecuencias para el desarrollo son suficientes para crear algunos comportamientos innatos o “instintivos” notablemente sofisticados (véase recuadro A en cap. 30). En la mayoría de los animales el repertorio de comportamientos, entre ellos las estrategias de búsqueda de alimento, lucha y apareamiento, depende en gran parte de los patrones de conectividad establecidos por los mecanismos intrínsecos del desarrollo. Sin embargo, el sistema nervioso de los animales complejos (“superiores”), incluidos los seres humanos, indudablemente se adapta a las circunstancias particulares del medio ambiente de un individuo y recibe su influencia. Estos factores ambientales tienen especial importancia para la vida en fase temprana, durante las ventanas temporales denominadas **períodos críticos**. En algunos casos,

Recuadro A

Comportamientos innatos

La idea de que los animales ya poseen un conjunto de comportamientos apropiados para un mundo que aún no experimentaron siempre fue difícil de aceptar. Sin embargo, la preeminencia de respuestas instintivas es evidente para cualquier biólogo que observa lo que los animales realmente hacen. Tal vez, los ejemplos más estudiados se desarrollan en aves jóvenes. Los polluelos emergen del huevo con un conjunto elaborado de comportamientos innatos. En primer lugar, por supuesto, se encuentra el comportamiento complejo que permite al pollo salir del huevo. Una vez que salió, distintas capacidades adicionales indican qué cantidad del comportamiento temprano está "preprogramado" (véase recuadro A en cap. 30).

En una serie de importantes trabajos en los que observó a un grupo de gansos, Konrad Lorenz mostró que los gansitos siguen al primer objeto grande en movimiento que ven y oyen durante el primer día de vida. Aunque este objeto normalmente es la madre, Lorenz observó que los gansitos podían seguir a una gama amplia de objetos animados e inanimados que se presentaban durante este período, incluido el propio Lorenz (véase fig.). La ventana para la impronta en los gansitos es menor de un día: si los animales no están expuestos a un estímulo apropiado durante este período, nunca formarán la relación parental apropiada. Sin embargo, una vez que se desarrolla la impronta, es irreversible y los gansos continúan siguiendo a los objetos inapropiados (otros gansos machos, personas o incluso objetos inanimados). En muchos mamíferos, los sistemas auditivo y visual están poco desarrollados al nacimiento, y la impronta materna se basa en señales olfatorias, gustativas o de ambos tipos. Por ejemplo, durante la primera semana de vida (pero no después), las ratas lactantes desarrollan una preferencia por los olores asociados con los pezones de sus madres que se mantiene el resto de su vida. Como sucede en las aves, esta variedad de impronta filial también desempeña un papel en su desarrollo social y en las preferencias sexuales ulteriores.

La impronta es una calle de dos vías, en la que los padres (en especial las madres) forman rápidamente lazos exclusivos con sus descendientes. Este fenómeno es de gran importancia en algunos animales como las ovejas, que viven en grupos grandes o manadas y tienen cría aproximadamente en la misma época todos los años. Las ovejas tienen un período crítico de 2-4 horas después de dar a luz durante el cual registran el olor de su propio cordero. Luego de este período, rechazan la aproximación de otros corderos.

Konrad Lorenz, seguido por gansos debido a la impronta. (Fotografía cortesía de H. Kacher.)

La relevancia de esta investigación en los primates fue destacada en la década de 1950 por Harry Harlow y col. en la University of Wisconsin. Harlow aisló monos a las pocas horas del nacimiento y los crió en ausencia de una madre natural o un sustituto humano. En el experimento más conocido, los monos recién nacidos tuvieron uno de dos sustitutos maternos: una "madre" construida con un marco de madera cubierto con una malla de alambre que sostenía un biberón o un objeto de forma similar cubierto con una tela de felpa. Cuando se les presentaba esta elección, los monos recién nacidos preferían una madre de felpa y pasaban gran parte de su tiempo colgados de ella, aun cuando el biberón estuviera con la madre de alambre. Harlow interpretó este fenómeno como que los monos recién nacidos tienen una necesidad inherente de cuidados maternos y poseen al menos alguna idea innata de cómo debe ser una madre. Más recientemente, se estudiaron cuidadosamente algunos otros comportamientos endógenos en monos lactantes, entre los que se incluyen la reacción de temor del mono no expuesto antes a ciertos objetos (p. ej, una víbora) y la respuesta de "espejismo" (temor producido por la aproximación rápida de cualquier objeto llamativo). La mayoría de estos comportamientos innatos tienen análogos en los lactantes humanos.

Tomadas en conjunto, estas observaciones dejan claro que muchos comportamientos complejos, respuestas emocionales y otras preferencias están bien establecidos en el sistema nervioso antes de cualquier experiencia importante y que la necesidad para ciertos tipos de experiencia temprana para el desarrollo normal está predeterminada. Se presume que estos comportamientos innatos y sus sustratos neurales se desarrollaron para brindar a los recién nacidos una mejor posibilidad de sobrevivir en un mundo previsiblemente peligroso.

Bibliografía

Harlow, H. F. (1959) Love in infant monkeys. Sci. Amer. 2 (Septiembre): 68-74.

Harlow, H. F. y R. R. Zimmerman (1959) Affectional responses in the infant monkey. Science 130: 421-432.

Lorenz, K. (1970) *Studies in Animal and Human Behavior*. Traducido por R. Martin. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Macfarlane, A. J. (1975) Olfaction in the development of social preferences in the human neonate. Ciba Found. Symp. 33: 103-117.

Schaal, B. E., H. Montagner, E. Hertling, D. Bolzoni, A. Moyse y R. Quichon (1980) Les stimulations olfactives dans les relations entre l'enfant et la mère. Reprod. Nutr. Dev. 20(3b): 843-858.

Tinbergen, N. (1953) *Curious Naturalists*. Garden City, NY: Doubleday.

como la adquisición del lenguaje, las influencias instructivas del medio ambiente obviamente son necesarias para el desarrollo normal del comportamiento (esto es, la exposición al lenguaje nativo del individuo). Además, algunos comportamientos como la imprimación en las aves (recuadro A), sólo se expresan si los animales tienen ciertas experiencias específicas durante un período muy restringido del desarrollo posnatal en fase temprana (o después de la eclosión; véase recuadro A). Por otra parte, los períodos críticos para las habilidades sensitivas o motoras como el lenguaje humano, son más prolongados y mucho menos definidos.

A pesar de que los períodos críticos varían ampliamente según sea el comportamiento afectado y su duración, todos comparten algunas propiedades básicas. Un período crítico se define como el tiempo durante el cual un comportamiento dado es especialmente susceptible a las influencias ambientales específicas y en realidad requiere de ellas para desarrollarse normalmente. Una vez que termina este período, el comportamiento en su mayor parte no se ve afectado por la experiencia ulterior (o incluso por la ausencia completa de la experiencia relevante). Por el contrario, es difícil o a veces imposible remediar ulteriormente la falta de exposición a estímulos apropiados durante el período crítico.

Aunque los psicólogos y los etólogos (biólogos que estudian el comportamiento natural de los animales) reconocieron desde hace mucho que la vida posnatal o poseclosión en fase temprana es un período de especial sensibilidad a las influencias ambientales, sus estudios de los períodos críticos se concentraron en el comportamiento. En las últimas décadas la investigación permitió examinar cada vez más los cambios subyacentes en los circuitos encefálicos relevantes y sus mecanismos.

Desarrollo del lenguaje: ejemplo de un período crítico humano

Muchos animales se comunican por medio del sonido y algunos (son ejemplos los seres humanos y los pájaros canoros) aprenden estas vocalizaciones. De hecho, hay grandes similitudes entre el desarrollo del lenguaje humano y el canto de las aves (recuadro B). Muchas otras vocalizaciones de los animales, como las llamadas de alarma entre los mamíferos y las aves, son innatas y no requieren experiencia alguna para que se produzcan correctamente. Por ejemplo, la codorniz criada en forma aislada o ensordecida al nacimiento de modo que nunca escuche a otras codornices produce el reperto-

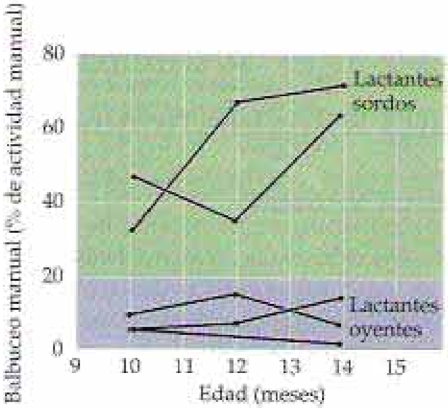


Fig. 23-1. "Balbuceo" manual en dos lactantes sordos criados por padres sordos que se comunican por lenguaje de signos comparado con el balbuceo manual en tres lactantes que oyen. El puntaje del balbuceo se juzgó sobre las posiciones y las configuraciones de las manos que mostraban cierta semejanza con los componentes del American Sign Lenguage. En los lactantes sordos, las configuraciones significativas de las manos aumentan como porcentaje de la actividad manual entre los 10 y los 14 meses de vida. Los niños que oyen, criados por padres que hablan y oyen, no producen configuraciones similares con las manos. (Tomado de Petito y Marentette, 1991.)

rio completo de vocalizaciones específicas de la especie. Por el contrario, los seres humanos obviamente requieren una experiencia posnatal significativa para producir y decodificar los sonidos del habla que constituyen la base del lenguaje. Las distintas formas de exposición temprana al lenguaje, como la "media lengua" que utilizan a menudo los padres y otros adultos para comunicarse con los niños cuando comienzan a adquirir el lenguaje, en realidad pueden servir para destacar distinciones perceptivas importantes que facilitan una producción y una comprensión apropiadas del lenguaje.

Es importante destacar que la experiencia lingüística, para que sea efectiva, debe ocurrir en las primeras etapas de la vida. La necesidad de percepción y práctica del lenguaje durante un período crítico se hace evidente en los estudios sobre la adquisición del lenguaje realizados a niños sordos. Mientras la mayoría de los bebés comienza a producir sonidos similares al habla alrededor de los 7 meses (balbuceo), los lactantes con sordera congénita muestran un déficit evidente en sus primeras vocalizaciones y fracasan en el desarrollo del lenguaje si no se les proporciona una forma alternativa de expresión simbólica (como por ejemplo, el lenguaje de señas; véase cap. 26). Sin embargo, si se expone a estos niños sordos al lenguaje de señas a una edad temprana (aproximadamente a partir de los seis meses), comienzan a "balbucear" con sus manos del mismo modo que el lactante oyente balbucea de modo audible. Esto significa que, sin tener en cuenta la modalidad, la experiencia temprana forma la conducta lingüística (fig. 23-1). Los niños que adquirieron el habla pero que posteriormente perdieron su audición antes de la pubertad también sufren una declinación importante en el lenguaje hablado, presumiblemente debido a que no pueden escucharse a sí mismos y por lo tanto pierden la oportunidad de perfeccionar su lenguaje por medio de la retroalimentación auditiva durante las etapas finales del período crítico para el lenguaje.

Los ejemplos de situaciones patológicas en las que niños normales nunca estuvieron expuestos a una cantidad importante de lenguaje señalan lo mismo. En un caso bien documentado, una niña fue criada por sus padres enfermos mentales hasta la edad de 13 años bajo condiciones de una privación casi total del lenguaje. A pesar del entrenamiento ulterior intenso, nunca aprendió más que un nivel rudimentario de comunicación. Este y otros ejemplos de los denominados "niños salvajes" definen de manera sucinta la importancia de la experiencia temprana para el desarrollo del lenguaje y otros aspectos de la comunicación social y la personalidad. Al contrario de los efectos devastadores de la privación en los niños, los adultos retienen su capacidad para hablar y comprender el lenguaje aun cuando transcurran décadas sin exposición a la comunicación humana (un ejemplo de ficción sería Robinson Crusoe). En resumen, la adquisición normal del habla humana está sometida a un período crítico: el proceso es sensible a la experiencia o la privación durante un período restringido de la vida (antes de la pubertad) y es relativamente refractario a la experiencia o a privaciones similares en la vida adulta.

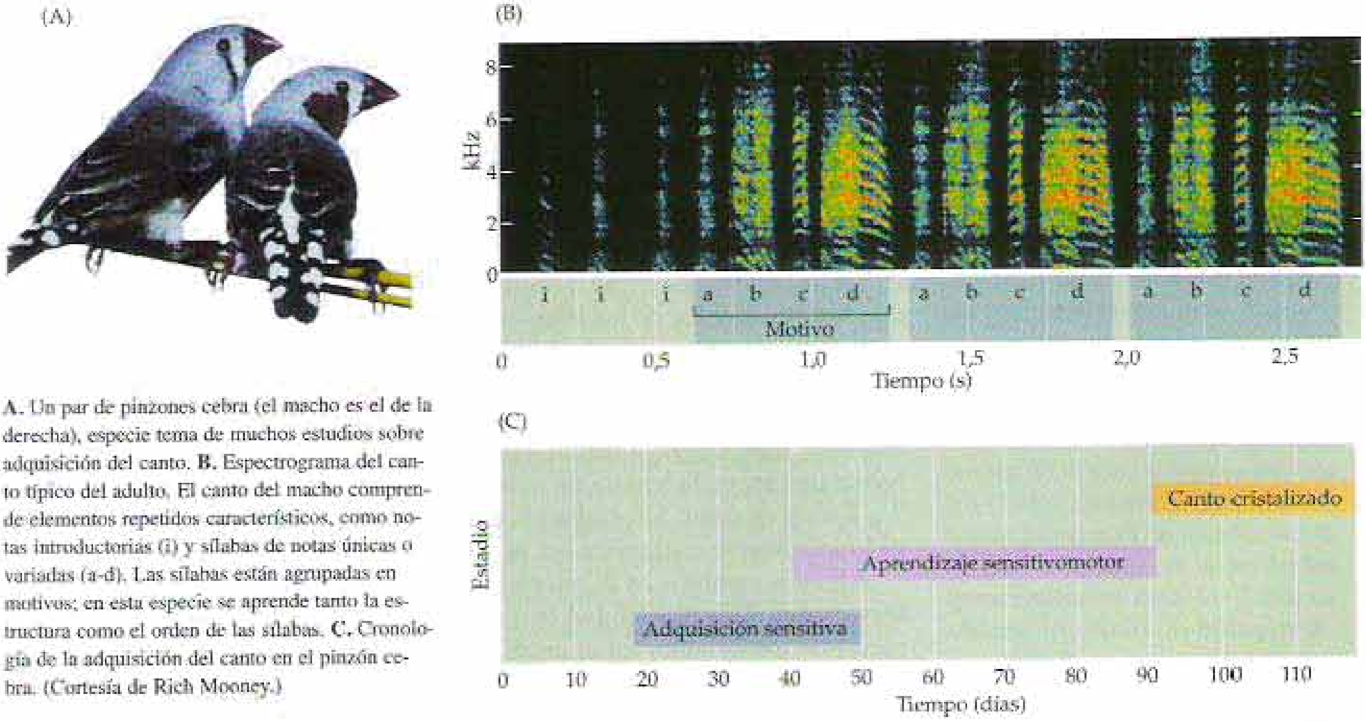
En un nivel más sutil, la estructura fonética del lenguaje que oye un individuo durante la vida en fase temprana moldea tanto la percepción como la producción de la palabra. Muchos de los miles de lenguas y dialectos humanos utilizan elementos del habla (denominados fonemas) apreciablemente diferentes para producir las palabras habladas (son ejemplos los fonemas *ba* y *pa* en español; véase cap. 26). Los lactantes humanos muy pequeños pueden percibir y discriminar las diferencias de todos los sonidos del habla humana, y no se encuentran sesgados de manera innata hacia fonemas característicos de ningún idioma en particular. Sin embargo, esta capacidad perceptiva uni-

Recuadro B

El canto de las aves

Cualquiera que sea testigo del desarrollo del lenguaje en un niño no puede evitar asombrarse de la rapidez con que tiene lugar el aprendizaje. Esta facilidad contrasta con la adquisición de una lengua nueva por parte del adulto, que puede ser un proceso dolorosamente lento y en el que nunca logre una total fluidez. De hecho, muchos comportamientos aprendidos se adquieren durante un período de la vida temprana cuando la experiencia ejerce una influencia en especial potente sobre el comportamiento ulterior. Está particularmente bien caracterizado el período sensible para el aprendizaje de los cantos de cortejo de las aves canoras oscinas como los canarios y los pinzones. En estas especies, la calidad de la exposición sensitiva temprana es el determinante principal de las capacidades perceptivas y conductuales ulteriores. Además, los períodos del desarrollo para el aprendizaje de estos comportamientos y otros están limitados durante la vida posnatal, lo que sugiere que el sistema nervioso cambia de alguna forma para volverse refractario a otras experiencias. El conocimiento del modo en que están regulados los períodos críticos tiene muchas implicaciones y no es menor la posibilidad de reactivar esta mayor capacidad de aprendizaje en los adultos. No obstante, estos períodos a menudo son altamente especializados para la adquisición de comportamientos típicos de la especie y no son sólo períodos de aprendizaje reforzado general.

El aprendizaje del canto en las aves ilustra las interacciones entre los factores intrínsecos y ambientales en este proceso del desarrollo. Muchas aves cantan para atraer a los machos, pero las aves canoras oscinas son especiales porque sus cantos de cortejo dependen de la experiencia auditiva y vocal. El período sensible para el aprendizaje de los cantos comprende una etapa inicial de adquisición sensitiva, cuando el ave joven escucha y memoriza el canto de un tutor macho adulto cercano (habitualmente de su propia especie) y un estadio ulterior de aprendizaje vocal, cuando el ave pequeña compara su propio canto con el modelo del tutor memorizado ahora mediante la retroalimentación auditiva. Este estadio de aprendizaje sensitivomotor termina con el inicio de la madurez sexual, cuando los cantos se tornan acústicamente estables o están cristalizados. En todas las especies estudiadas hasta el presente, las aves canoras pequeñas son en especial impresionables durante los dos primeros meses después de la eclosión y luego se tornan refractarias a una ex-



A. Un par de pinzones cebra (el macho es el de la derecha), especie tema de muchos estudios sobre adquisición del canto. **B.** Espectrograma del canto típico del adulto. El canto del macho comprende elementos repetidos característicos, como notas introductorias (i) y sílabas de notas únicas o variadas (a-d). Las sílabas están agrupadas en motivos; en esta especie se aprende tanto la estructura como el orden de las sílabas. **C.** Cronología de la adquisición del canto en el pinzón cebra. (Cortesía de Rich Mooney.)

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

El canto de las aves

posición nueva al canto del tutor a medida que envejecen. El impacto de esta experiencia temprana es profundo, y la memoria que genera puede mantenerse intacta durante meses y tal vez años, antes del inicio de la fase de práctica vocal. Aun la exposición constante a otros cantos una vez que termina la adquisición sensitiva durante el período sensible no afecta esta memoria. Los cantos que se oyen durante la adquisición sensitiva, pero no después, son los que el ave imita vocalmente. La experiencia auditiva temprana es fundamental para el éxito darwiniano del ave. En ausencia de un tutor, o si se crían sólo en presencia de otra especie, las aves producen cantos "aislados" altamente anormales o cantos de la especie adoptiva, ninguno de los cuales tiene éxito para atraer a las hembras de su tipo.

Otras dos características del aprendizaje de los cantos indican una predisposición intrínseca para esta forma especializada de aprendizaje vocal. En primer lugar, las aves juveniles a menudo necesitan oír el canto del tutor sólo 10 a 20 veces para luego imitarlo muchos meses después. En segundo lugar, cuando se les presentan distintos cantos ejecutados a partir de grabaciones en las que se incluye su propio canto y los de otras especies, las aves jóvenes copian preferentemente el canto de su especie, aun sin estímulo externo alguno. Estas observaciones muestran que las aves juveniles en realidad no son "inocentes", sino que se encuentran sesgadas de forma innata para aprender los cantos de su propia especie sobre los de otras. En resumen, algunos factores intrínsecos tornan al sistema nervioso de las aves oscinas especialmente sensible a los cantos típicos de las especies. Es probable que algunos sesgos similares influyan en el aprendizaje del lenguaje humano.

Bibliografía

Doupe, A. y P. Kuhl (1999) Birdsong and human speech: Common themes and mechanisms. Annu. Rev. Neurosci. 22: 567-631.

versal no persiste. Por ejemplo, los adultos de habla japonesa no pueden distinguir confiablemente entre los sonidos *r* y *l* en español, presumiblemente porque esta distinción fonémica no se hace en japonés y, por lo tanto, no se refuerza por la experiencia durante el período crítico. No obstante, los lactantes japoneses de 4 meses de edad pueden hacer esta discriminación tan confiablemente como los niños de 4 meses criados en casas hispanoparlantes (como lo indica el aumento de la frecuencia de succión o el giro de la cabeza en presencia de un estímulo nuevo). Sin embargo, hacia los 6 meses de vida los lactantes comienzan a mostrar preferencias por los fonemas de su lengua nativa sobre los de las lenguas extranjeras, y para el final del primer año de vida ya no responden de forma enérgica a los elementos fonéticos peculiares de las lenguas no nativas. La capacidad para percibir estos contrastes fonémicos, cuando se les presta atención, evidentemente persiste durante varios años más, como lo demuestra la capacidad de los niños para aprender a hablar una segunda lengua sin acento y con una gramática fluida antes de los 7 u 8 años de edad. Sin embargo, después de esta edad el rendimiento declina gradualmente cualquiera sea el grado de práctica o exposición (fig. 23-2).

Algunos cambios en el encéfalo en desarrollo podrían explicar estas observaciones. Una posibilidad es que la experiencia actúe selectivamente para preservar los circuitos en el encéfalo que perciben los fonemas y las distinciones fonéticas. Entonces, la falta de exposición a fonemas no nativos conduciría a una atrofia gradual de las conexiones que representan esos sonidos, acompañada por una capacidad en deterioro para distinguir entre ellos. En esta hipótesis, se retienen los circuitos que se utilizan, mientras que los que no se utilizan se tornan más débiles (y se presume que desaparecen). Como alternativa, la experiencia podría promover el crecimiento de circuitos rudimentarios relativos a los sonidos experimentados. Algunas comparaciones de los patrones de actividad en niños (de 7 a 10 años) y adultos que realizan tareas muy específicas de procesamiento de palabras sugieren que diferentes regiones encefálicas son activadas por la misma tarea en niños y adultos. Si bien no está clara la importancia de estas diferencias –pueden reflejar la plasticidad anatómica asociada con los períodos críticos o distintos modos de ejecutar tareas del lenguaje en niños versus adultos– hay una indicación de que los circuitos encefálicos se modifican para adaptarse a la función del lenguaje durante la vida en fase temprana.

Períodos críticos en el desarrollo del sistema visual

Si bien los períodos críticos para el lenguaje y otros comportamientos característicos de los seres humanos son de alguna forma los ejemplos más convincentes de este fenómeno, es difícil sino imposible estudiar los cambios subyacentes que se producen en el encéfalo. Un conocimiento mucho más claro del modo en que los cambios en la conectividad podrían contribuir a los períodos críticos provino de estudios del sistema visual en desarrollo en animales de experimentación con capacidades visuales muy desarrolladas, sobre todo gatos y monos. En una serie extraordinariamente influyente de experimentos, David Hubel y Torsten Wiesel observaron que si se privaba a los animales de la experiencia visual normal durante un período limitado de la vida posnatal temprana se alteraban de manera irreversible las conexiones (y las funciones) neuronales en la corteza visual. Estas observaciones proporcionaron la primera evidencia de que el encéfalo traduce los efectos de la experiencia temprana (o sea, la actividad neural) en conexiones alteradas en forma más o menos permanente.

Para comprender estos experimentos y sus implicaciones es importante revisar la organización y el desarrollo del sistema visual de los mamíferos. La información proveniente de los dos ojos se integra inicialmente en la corteza visual primaria (estriada), donde termina la mayoría de los aferentes desde el núcleo geniculado lateral del tálamo (véase cap. 11). En algunos mamíferos –carnívoros, primates antropoides y seres humanos– las terminaciones aferentes forman una serie alternante de dominios específicos del ojo en la capa cortical IV denominados **columnas de dominancia ocular** (fig. 23-3). Como ya se describió en el capítulo 11, las columnas de dominancia ocular pueden visualizarse si se inyectan marcadores, como prolina radiactiva, en un ojo; entonces el marcador se transporta a lo largo de la vía visual para marcar específicamente las terminaciones geniculocorticales (esto es, las terminaciones sinápticas en la corteza visual) correspondientes a ese ojo (fig. 23-3, recuadro C). En el mono macaco adulto, los dominios que representan los dos ojos son bandas de un ancho más o menos igual (0,5 mm) que ocupan áreas aproximadamente similares de la capa IV de la corteza visual primaria. Algunos registros eléctricos confirman que las células en el interior de la capa IV de los macacos responden con firmeza o exclusividad a la estimulación de los ojos izquierdo o derecho, mientras que las neuronas de las capas que se encuentran por encima y debajo de la capa IV integran las aferencias provenientes de los ojos izquierdo y derecho, y responden a los estímulos visuales presentados a cualquiera de los ojos. Por lo tanto, la dominancia ocular es evidente en

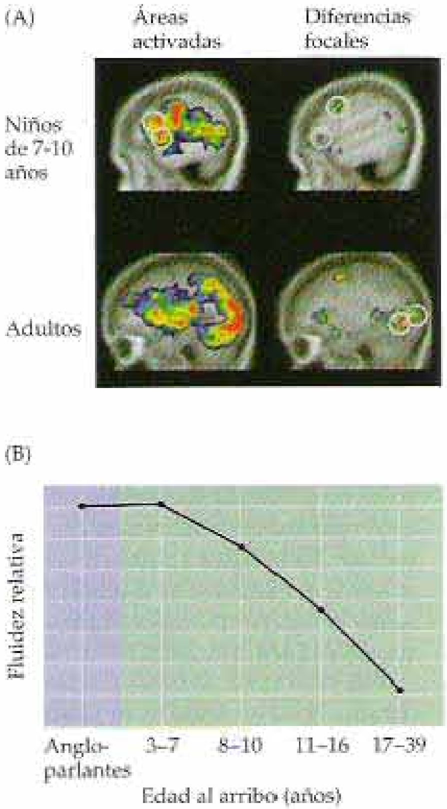
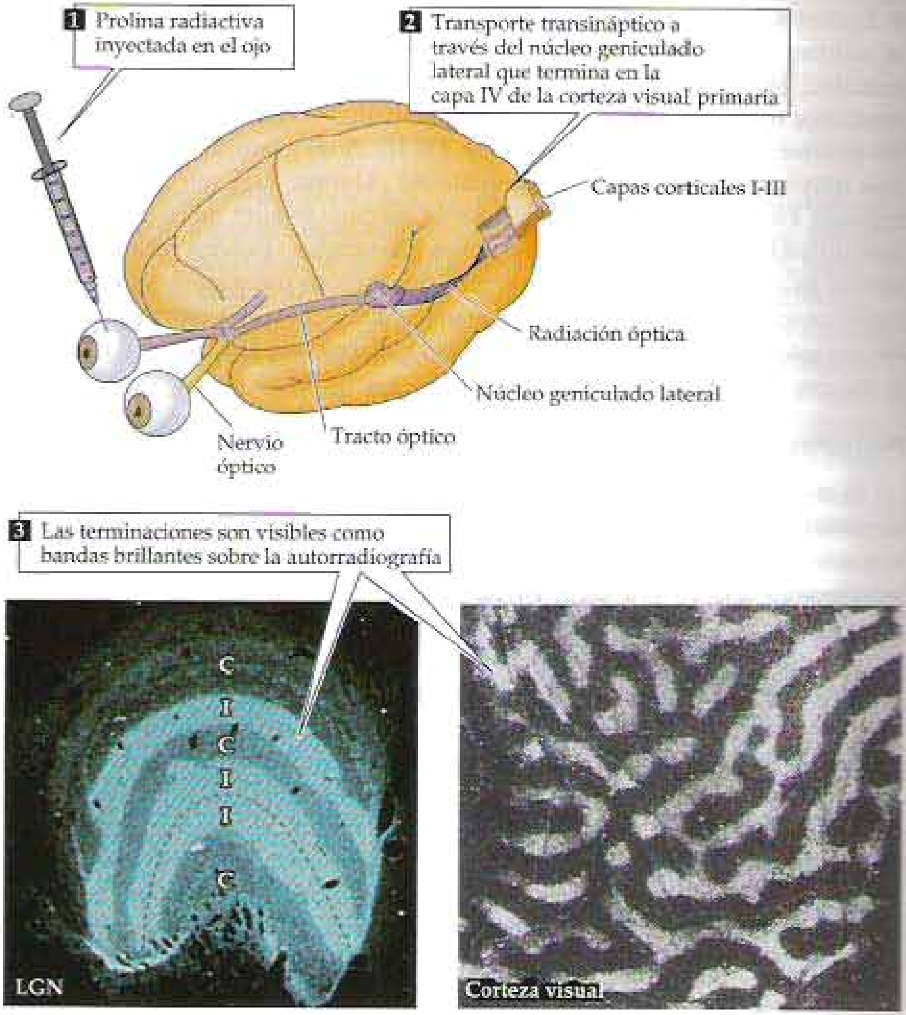


Fig. 23-2. Aprendizaje de las lenguas. **A.** Los mapas derivados de RMf en adultos y niños que realizan tareas de procesamiento visual de palabras. Las imágenes son cortes sagitales con la porción frontal del encéfalo hacia la izquierda. La hilera superior muestra el intervalo de áreas activas (izquierda) y focos de actividad sobre la base de los promedios grupales (derecha) para niños de 7-10 años. La hilera inferior muestra resultados análogos en adultos que realizan la misma tarea. **B.** El período crítico para el aprendizaje de las lenguas lo muestra la declinación en la capacidad del lenguaje (fluidez) de personas no nativas que hablan inglés en función de su edad al llegar a los Estados Unidos. La capacidad para tener buenos puntajes en las pruebas de gramática y vocabulario en inglés declina aproximadamente desde los 7 años en adelante. (A. tomado de Schlaggar y col., 2002; B. tomado de Johnson y Newport, 1989.)



1 Prolina radiactiva inyectada en el ojo

2 Transporte transináptico a través del núcleo geniculado lateral que termina en la capa IV de la corteza visual primaria

3 Las terminaciones son visibles como bandas brillantes sobre la autorradiografía

Fig. 23-3. Columnas de dominancia ocular (que en la mayoría de los primates antropoides son en realidad tiras o bandas) en la capa IV de la corteza visual primaria de un mono macaco adulto. El diagrama indica el procedimiento de marcación (véase también recuadro C); luego del transporte transináptico, el patrón de terminaciones corticogeniculares relacionadas con ese ojo es visible como una serie de bandas brillantes en esta autorradiografía de un corte en el plano de la corteza (o sea, como si se observara hacia abajo sobre la superficie cortical). Las áreas oscuras son las zonas ocupadas por las terminaciones corticogeniculares relacionadas con el otro ojo. En la figura 12-10 se observa el patrón de columnas de dominancia ocular humanas. (Tomado de LeVay, Wiesel y Hubel, 1980).

dos fenómenos relacionados: el grado en el que las neuronas corticales individuales son impulsadas por la estimulación de un ojo o el otro, y los dominios (bandas) en la capa cortical IV en los que la mayoría de las neuronas son impulsadas exclusivamente por un ojo o el otro. La claridad de estos patrones de conectividad y la precisión por la cual la experiencia a través de los dos ojos se puede manipular condujeron a la serie de experimentos descritos en la sección siguiente que aclararon mucho los procesos neurobiológicos que subyacen a los períodos críticos.

Efectos de la privación visual sobre la dominancia ocular

Como se describió en el capítulo 11, si se pasa un electrodo en ángulo estrecho a través de la corteza mientras se registran las respuestas de las neuronas individuales a la estimulación de un ojo o del otro, se puede realizar una evaluación detallada de la dominancia ocular a nivel de las células individuales (véase fig. 11-13). En sus estudios originales, Hubel y Wiesel asignaron neuronas a una de siete categorías de dominancia ocular y este esquema de clasificación se convirtió en el estándar del campo. Las células del grupo 1 se definían como las activadas sólo por la estimulación del ojo contralateral; las células del grupo 7 eran activadas completamente por el ojo homolateral. Las

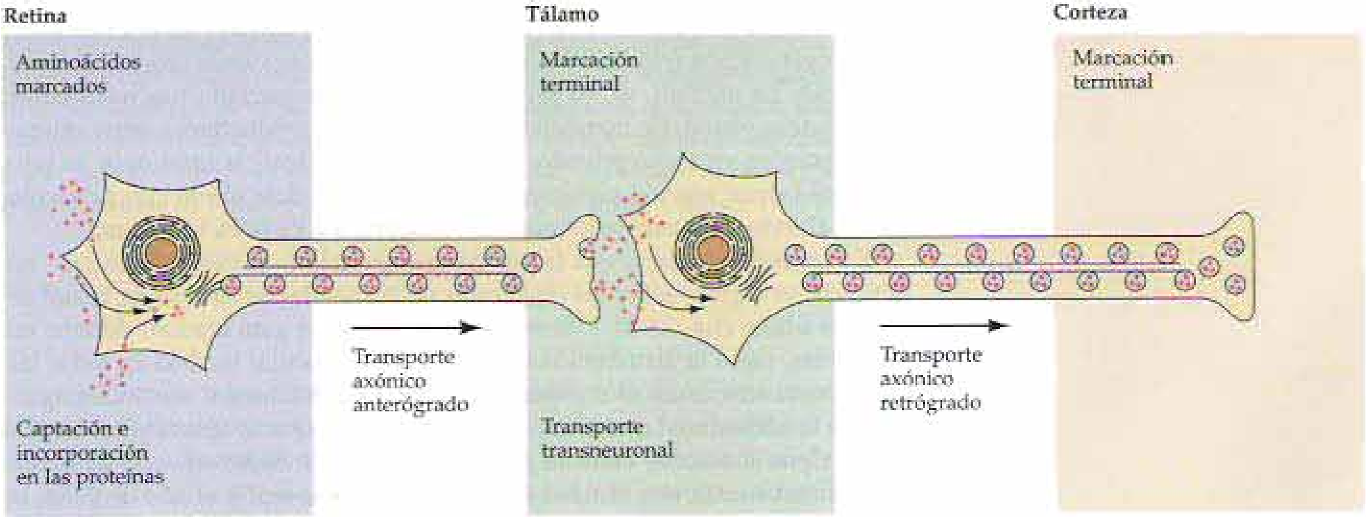
Recuadro C

Marcación transneuronal con aminoácidos radiactivos

Al contrario de muchas estructuras encefálicas, las columnas de dominancia ocular no se pueden hacer fácilmente visibles con la histología convencional. Así, los notables patrones corticales evidentes en los gatos y los monos no se observaron hasta comienzos de la década de 1970, cuando se introdujo la técnica del rastreo anterógrado utilizando aminoácidos radiactivos. Mediante este enfoque, se marcó radiactivamente un aminoácido hallado por lo común en las proteínas (por lo general prolina) y se lo inyectó en el área de interés. Las neuronas de la vecindad captan el marcador desde el espacio extracelular y lo incorporan en las proteínas recién formadas. Algunas de estas proteínas participan en el mantenimiento y la función de las terminaciones sinápticas de la neurona; por lo tanto, son enviadas mediante el transporte anterógrado desde el cuerpo celular hasta las terminaciones nerviosas, donde se acumulan. Después de un intervalo apropiado el tejido se fija, se efectúan cortes, se los coloca sobre portaobjetos de vidrio y se los cubre con una emulsión fotográfica sensible. La degradación radiactiva de los aminoácidos marcados en las proteínas hace que se formen granos de plata en la emulsión. Después de varios meses de exposición se acumula una concentración importante de granos de plata en las regiones que contienen sinapsis que se originan en el sitio inyectado. Por ejemplo, las inyecciones en el ojo marcarán mucho los campos terminales de las células ganglionares en el núcleo geniculado lateral.

El transporte transneuronal hace avanzar un paso más este proceso. Una vez que las proteínas marcadas alcanzan los axones terminales, se libera realmente una fracción en el espacio extracelular, donde las proteínas se degradan en aminoácidos o péptidos pequeños que retienen su radiactividad. Una fracción aun menor de este pool de aminoácidos marcados es captada por las neuronas postsinápticas, incorporada de nuevo en las proteínas y transportada por las terminaciones sinápticas del segundo conjunto de neuronas. Dado que el marcador pasa desde las terminaciones presinápticas de un conjunto de células hasta las células diana postsinápticas, el proceso se denomina transporte transneuronal. Mediante esta marcación transneuronal se puede visualizar la cadena de conexiones que se origina en una estructura particular. En el caso del sistema visual, las inyecciones de prolina en un ojo marcan las capas apropiadas del núcleo geniculado lateral (y otras estructuras diana de las células ganglionares de la retina como el colículo superior) y ulteriormente las terminaciones en la corteza visual de las neuronas geniculadas que reciben aferencias desde ese ojo. Por lo tanto, cuando se visualizan cortes de la corteza visual con iluminación de campo oscuro para tornar blancos brillantes los granos de

Transporte transneuronal. Se muestra una neurona en la retina que capta un aminoácido radiactivo, que se incorpora en las proteínas, que a su vez se movilizan por los axones y a través del espacio extracelular entre las neuronas. Este proceso se repite en el tálamo y finalmente el marcador se acumula en las terminaciones corticotalámicas en la capa IV de la corteza visual primaria.


Retina
Tálamo
Corteza
Aminoácidos marcados
Marcación terminal
Marcación terminal
Transporte axónico anterógrado
Transporte axónico retrógrado
Captación e incorporación en las proteínas
Transporte transneuronal

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Marcación transneuronal con aminoácidos radiactivos

plata contra el fondo no marcado, se observan con facilidad las columnas de dominancia ocular en la capa IV (véase fig. 23-3).

Bibliografía

COWAN, W. M., D. I. GOTTLIEB, A. HENDRICKSON, J. L. PRICE y T. A. WOOLSEY (1972) The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. Brain Res. 37: 21-51.

GRAFSTEIN, B. (1971) Transneuronal transfer of radioactivity in the central nervous system. Science 172: 177-179.

GRAFSTEIN, B. (1975) Principles of anterograde axonal transport in relation to studies of neuronal connectivity. En *The Use of Axonal Transport for Studies in Neuronal Connectivity*, W. M. Cowan y M. Cuénod (dir.). Amsterdam: Elsevier, pp. 47-68.

neuronas activadas en forma similar por cualquier ojo se asignaron al grupo 4. Utilizando este enfoque, observaron que la distribución de la dominancia ocular entre las capas corticales de la corteza visual primaria es extremadamente gaussiana en un gato adulto normal (en estos experimentos se utilizaron gatos). La mayoría de las células era activada en cierto grado por ambos ojos, y alrededor del 25% era más activada por el ojo contralateral o el homolateral (fig. 23-4A).

Hubel y Wiesel se preguntaron luego si esta distribución normal de la dominancia ocular podía alterarse por la experiencia visual. Cuando estos autores simplemente cerraron el ojo de un gatito al comienzo de su vida y dejaron que el animal madurara hasta la vida adulta (lo que lleva alrededor de seis meses), observaron un cambio notable. Los registros electrofisiológicos ahora mostraban que se podían activar muy pocas células desde el ojo privado; o sea, la distribución de la dominancia ocular se había desplazado de modo que todas las células eran activadas por el ojo que se había mantenido abierto (fig. 23-4B). Los registros desde la retina y las capas geniculadas laterales relacionadas con el ojo privado indicaban que estas estaciones más periféricas en la vía visual funcionaban con bastante normalidad. Así, la ausencia de células corticales que respondían a la estimulación del ojo cerrado no era resultado de la degeneración retiniana ni de una pérdida de conexiones retinianas hacia el tálamo. En cambio, el ojo privado se había desconectado funcionalmente de la corteza visual. En consecuencia, en términos conductuales estos animales son ciegos en el ojo privado. Esta "ceguera cortical" o ambliopía, es permanente (véase sección siguiente). Aun cuando se deje al ojo con privación previa abierto en forma indefinida, la recuperación es poca o ninguna.

Es necesario destacar que la misma manipulación –el cierre de un ojo– no tiene efecto alguno sobre las respuestas de las células en la corteza visual de un gato adulto (fig. 23-4C). Si se cierra el ojo de un gato maduro durante un año o más, tanto la distribución de la dominancia ocular medida en todas las capas corticales como el comportamiento visual del animal son indistinguibles de la normalidad al evaluarlas a través del ojo que se reabrió. Por lo tanto, en algún momento entre la época en que se abren los ojos de un gatito (aproximadamente una semana después del nacimiento) y el año de edad, la experiencia visual determina cómo se producen las conexiones de la corteza visual con respecto a la dominancia ocular. Después de esta época, la priva-

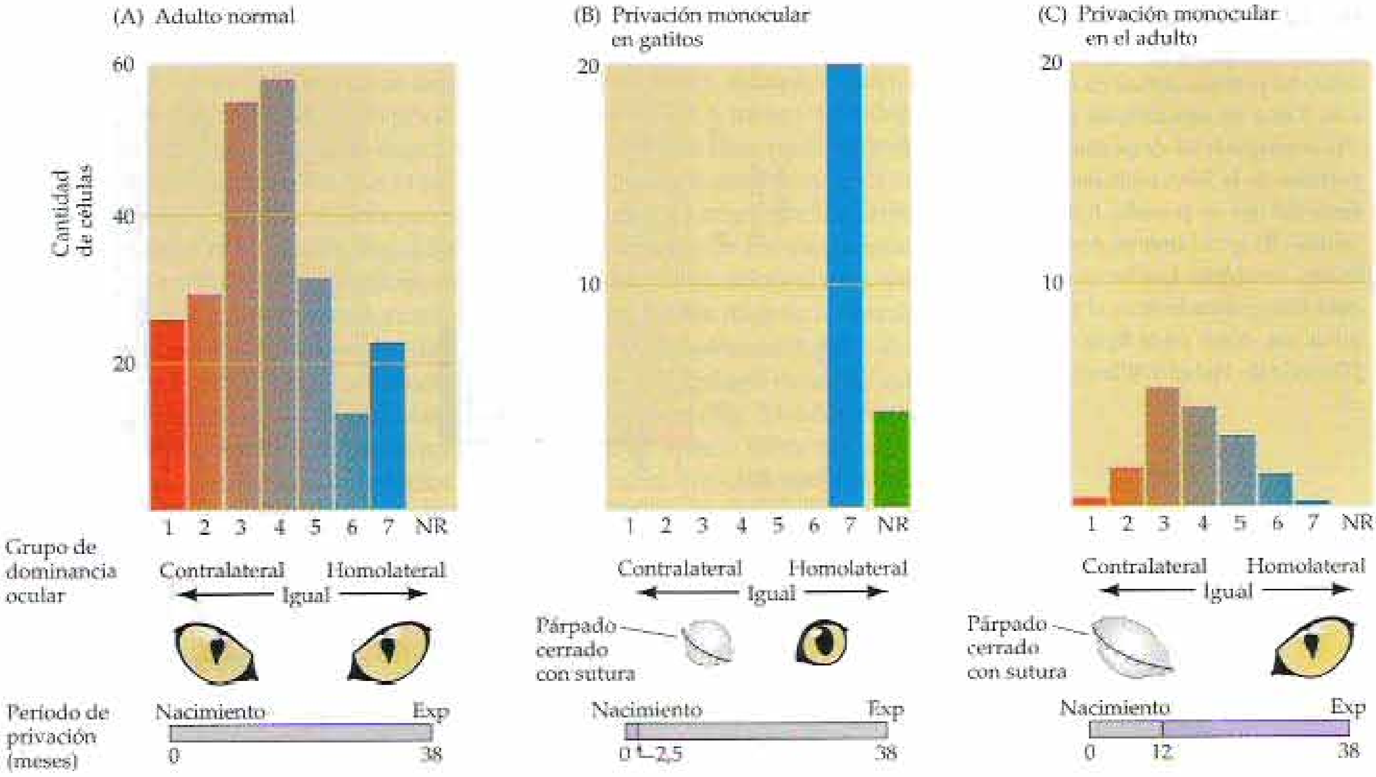


Fig. 23-4. Efecto del cierre temprano de un ojo sobre la distribución de las neuronas corticales activadas por la estimulación de cada ojo. **A.** Distribución de dominancia ocular de los registros a partir de gran cantidad de neuronas en la corteza visual primaria de gatos adultos normales. Las células del grupo 1 fueron activadas exclusivamente por el ojo contralateral, las células del grupo 7, por el ojo homolateral. Los diagramas que se encuentran debajo de estos gráficos indican el procedimiento y las barras indican la duración de la privación (violeta). "Exp" = momento en que se realizaron las observaciones experimentales. **B.** Luego del cierre de un ojo desde 1 semana después del nacimiento hasta los 2,5 meses de vida (indicado por la barra por debajo del gráfico), no se pudo activar célula alguna por el ojo privado (contralateral). Algunas células no pudieron ser activadas por ninguno de los ojos (NR). Obsérvese que el ojo cerrado está abierto en el momento de las observaciones experimentales y que los registros no están limitados a capa cortical particular alguna. C. Un período mucho más prolongado de privación monocular en un gato adulto tiene poco efecto sobre la dominancia ocular (aunque está disminuida la actividad cortical global). En este caso el ojo contralateral estuvo cerrado desde los 12 hasta los 38 meses de edad. (A, tomado de Hubel y Wiesel, 1962; B, tomado de Wiesel y Hubel, 1963; C, tomado de Hubel y Wiesel, 1970.)

ción o la manipulación tiene poco o ningún efecto detectable permanente. De hecho, en otros experimentos se observó que el cierre ocular es eficaz sólo si la privación se desarrolla durante los 3 primeros meses de vida. Hubel y Wiesel denominaron a este tiempo de susceptibilidad a la privación visual como el período crítico para el desarrollo de la dominancia ocular. Durante la cima del período crítico (unas 4 semanas de edad en el gato), tan solo 3 a 4 días de

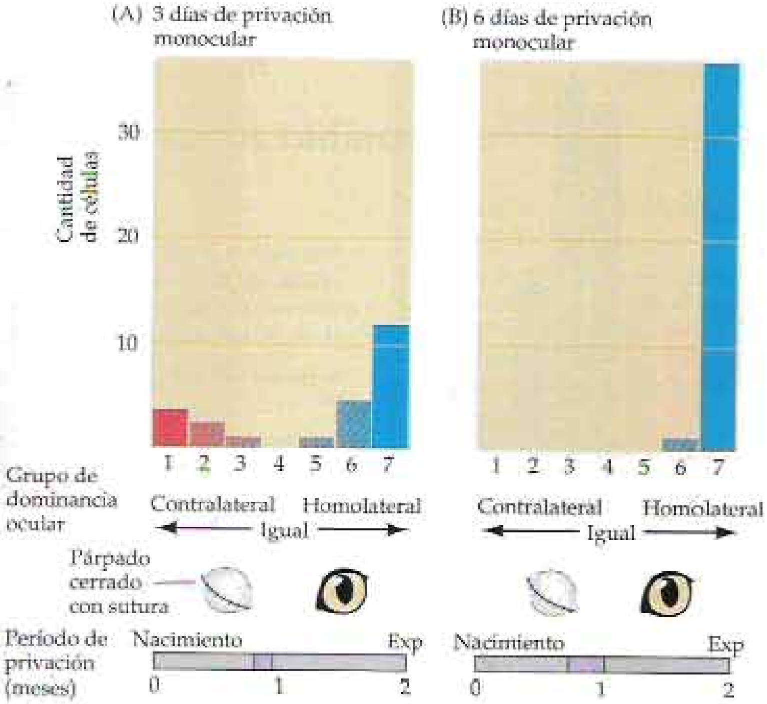


Fig. 23-5. Consecuencias de un período breve de privación monocular en la cima del período crítico en el gato. Tan sólo 3 días de privación en este ejemplo (**A**) produjeron un desplazamiento importante de la inervación cortical a favor del ojo no privado; 6 días de privación (**B**) generaron un desplazamiento casi completo. Las barras debajo de cada histograma indican el período de privación, como en la figura 23-4. (Tomado de Hubel y Wiesel, 1970.)

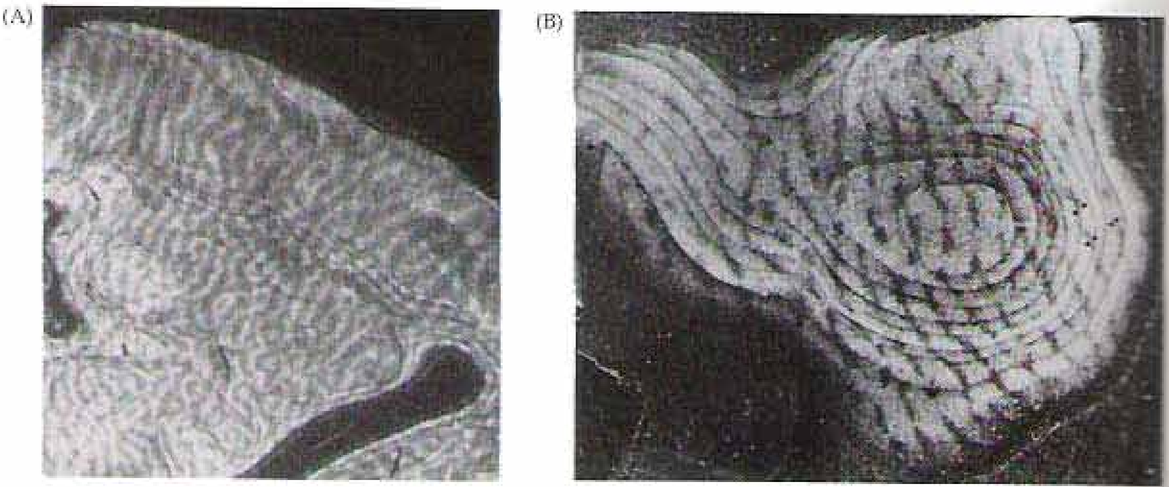


Fig. 23-6. Efecto de la privación monocular sobre las columnas de dominancia ocular en el mono macaco. **A.** En monos normales las columnas de dominancia ocular que se observan como bandas alternantes de un ancho groseramente igual ya están presentes al nacimiento. **B.** El cuadro es muy diferente después de la privación monocular. Esta autorradiografía de campo oscuro muestra una reconstrucción de varios cortes a través de la capa IV de la corteza visual primaria de un mono cuyo ojo derecho se cerró con suturas desde las 2 semanas de edad hasta los 18 meses, momento en que el animal fue sacrificado. Dos semanas antes de la muerte, se inyectaron aminoácidos radiomarcados en el ojo normal (*izquierdo*) (véase recuadro C). Las columnas relacionadas con el ojo no privado (*bandas blancas*) son mucho más anchas de lo normal, mientras que las relacionadas con el ojo privado están retraídas. (A, tomado de Horton y Hocking, 1999; B, tomado de Hubel y col., 1977.)

cierre ocular alteran profundamente el perfil de dominancia ocular de la corteza estriada (fig. 23-5). En algunos experimentos similares en el mono se observó que el mismo fenómeno se desarrolla en los primates, aunque el período crítico es más prolongado (aproximadamente hasta los 6 meses de vida).

Por lo tanto, el avance clave que surge de las primeras investigaciones de Hubel y Wiesel fue mostrar que la privación visual produce modificaciones en la conectividad cortical que influyen en las propiedades de respuesta funcional de las neuronas individuales (fig. 23-6). Las consecuencias de las alteraciones del circuito cortical como resultado de la experiencia fueron confirmadas ampliamente por algunos estudios anatómicos ulteriores. En los monos, los patrones alternantes similares a bandas de las terminaciones de los axones geniculocorticales en la capa IV que representan los dos ojos que definen las columnas de dominancia ocular ya están determinados al nacimiento (fig. 23-6A). Por lo tanto, la corteza visual claramente no es una pizarra en blanco sobre la cual se inscriben con ulterioridad los efectos de la experiencia. No obstante, los animales privados de visión en un ojo desde el nacimiento desarrollan patrones anormales de bandas de dominancia ocular en la corteza visual (fig. 23-6B). Las bandas relacionadas con el ojo abierto son sustancialmente más anchas de lo normal, mientras que las que representan el ojo privado están disminuidas en concordancia. La ausencia de neuronas corticales que respondan al ojo privado en los estudios electrofisiológicos no es sólo resultado de las aferencias relativamente inactivas que se desvanecen. Si ése fuera el caso, se podría esperar ver áreas de la capa IV desprovistas de cualquier inervación talámica. En cambio, las aferencias desde el ojo activo (abierto) captan algo del territorio que antes pertenecía al ojo inactivo (cerrado).

Hubel y Wiesel interpretaron que estos resultados demostraban una interacción competitiva entre los dos ojos durante el período crítico (véase cap. 22). En resumen, la representación cortical de ambos ojos comienza por igual, y en un animal normal, este equilibrio se mantiene si ambos ojos experimentan niveles aproximadamente comparables de estimulación visual. Sin embargo, cuando se induce un desequilibrio en la experiencia visual por medio de la privación monoocular, el ojo activo tiene una ventaja competitiva y reemplaza muchas de las aferencias sinápticas del ojo cerrado, de modo que pocas neuronas, o ninguna, pueden ser activadas por el ojo privado (véase fig. 22-4B). Estas observaciones en animales de experimentación tienen consecuencias importantes para los niños que presentan algún defecto al nacimiento o lesiones oculares que produzcan un desequilibrio de las aferencias desde los dos ojos. A menos que se corrija el desequilibrio durante el período crítico, el niño finalmente puede tener escasa fusión binocular, disminución de la percepción de profundidad y una agudeza visual degradada; en otras palabras, la visión del niño puede tener un deterioro permanente (véase la sección siguiente).

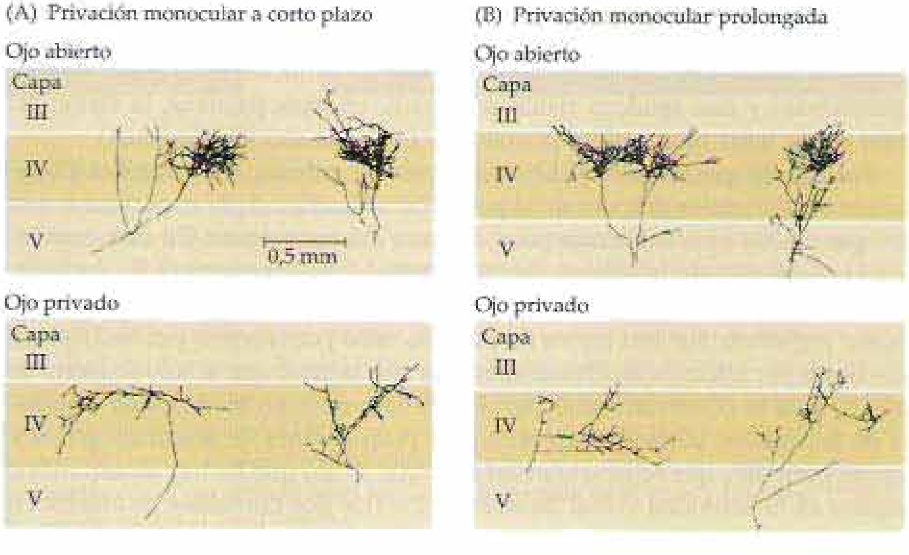
La idea de que un desequilibrio competitivo subyace a la distribución alterada de aferencias después de la privación se confirmó por experimentos en los que *ambos* ojos se cierran poco después del nacimiento. En este caso todas las neuronas de la corteza visual se hallan igualmente privadas de la experiencia normal durante el período crítico. La disposición de la dominancia ocular registrada algunos meses después es, tanto por criterios electrofisiológicos como por criterios anatómicos, mucho más normal que si sólo se cierra un ojo. Si bien se observan varias peculiaridades en las propiedades de respuesta de las células corticales, se presentan proporciones de neuronas groseramente normales que representan los dos ojos. Dado que no hay desequilibrio alguno en la actividad visual de ambos ojos (los dos conjuntos de aferencias corticales relacionadas sufren privación), los dos retienen su territorio en la corteza. Si la atrofia por desuso de las aferencias provenientes del ojo cerrado fuera el efecto principal de la privación, entonces la privación binocular durante el período crítico haría que la corteza visual en su mayor parte no respondiera.

En algunos experimentos en los que se utilizaron técnicas que marcan axones talámicos individuales desde el núcleo geniculado lateral que terminan en la capa IV se observó con mayor detalle lo que sucede con las arborizaciones de las neuronas individuales después de la privación visual (fig. 23-7). Cabe destacar que la privación monocular produce una pérdida de territorio cortical relacionada con el ojo privado, con una expansión simultánea del territorio del ojo abierto. A nivel de los axones aislados, estos cambios se reflejan en una extensión y una complejidad aumentadas de las arborizaciones relacionadas con el ojo abierto, y una disminución en el tamaño y la complejidad de las arborizaciones relacionadas con el ojo privado. Las arborizaciones neuronales individuales se pueden alterar sustancialmente tan sólo después de una semana de privación y tal vez menos. Este último hallazgo destaca la capacidad de las neuronas talámicas y corticales en desarrollo para remodelar rápidamente sus conexiones (en realidad, formar y romper las sinapsis) en respuesta a las circunstancias ambientales.

Privación visual y ambliopía en los seres humanos

Estos fenómenos del desarrollo en el sistema visual de los animales de experimentación concuerdan con los problemas clínicos en los niños que experimentaron una privación similar. La pérdida de agudeza, la disminución de la estereopsia y los problemas de fusión que surgen por las deficiencias tempranas de la experiencia visual se denominan **ambliopía** (del griego "visión débil").

En los seres humanos la ambliopía es más a menudo resultado del **estrabismo**: una mala alineación de ambos ojos debida al control incorrecto de la dirección de la mirada por los músculos oculares que en términos coloquiales se denomina "ojo perezoso". Según los músculos afectados, la mala alineación puede producir un estrabismo convergente, denominado **esotropía** ("ojos cruzados") o un estrabismo divergente, llamado **exotropía**. Estos errores de la alineación son sorprendentemente frecuentes y afectan a un 5% de


(A) Privación monocular a corto plazo

(B) Privación monocular prolongada

Fig. 23-7. Las arborizaciones terminales de los axones del núcleo geniculado lateral en la corteza visual pueden cambiar rápidamente en respuesta a la privación monocular durante el período crítico. **A.** Sólo después de una semana de privación, los axones del ojo privado tienen cantidades muy reducidas de ramificaciones en comparación con los del ojo abierto. **B.** La privación durante períodos más prolongados no produce cambios apreciablemente mayores. Los números a la izquierda de cada figura indican las capas corticales. (Tomado de Antonini y Stryker, 1993.)

los niños. Dado que estas malas alineaciones producen diplopía, la respuesta del sistema visual en algunos de estos individuos es suprimir las aferencias de un ojo por mecanismos que no se conocen por completo, pero que se cree que reflejan interacciones competitivas en el período crítico. Sin embargo, desde el punto de vista funcional, el ojo suprimido finalmente llega a tener una agudeza visual muy baja y puede tornar al individuo afectado efectivamente ciego en ese ojo. Por lo tanto, la corrección quirúrgica temprana de la mala alineación ocular (ajustando las longitudes de los músculos extraoculares) se convirtió en un tratamiento esencial de los niños estrábicos. Otra causa de privación visual en los seres humanos son las cataratas. Éstas pueden ser causadas por varios trastornos congénitos tornan opaco el cristalino. Enfermedades como la oncocerciasis ("ceguera del río", una infección parasitaria causada por el nematodo *Onchocerca volvulus*) y el tracoma (causado por *Chlamydia trachomatis*, un microorganismo pequeño similar a una bacteria) afectan a millones de personas en las regiones tropicales subdesarrolladas y a menudo inducen una opacidad corneal en uno o en ambos ojos. Una catarata en un ojo es funcionalmente equivalente a una privación monocular en los animales de experimentación; si estos niños quedan sin tratamiento, este defecto también conduce a un efecto irreversible sobre la agudeza visual del ojo privado. Sin embargo, si se elimina la catarata o la opacidad corneal antes de los 4 meses de vida, en su mayor parte se evitan las consecuencias de la privación monocular. Como es de esperar a partir de la investigación de Hubel y Wiesel, las cataratas bilaterales, que son similares a la privación monocular en los animales de experimentación, producen déficit menos espectaculares incluso cuando difiera el tratamiento. Al parecer, una competencia desigual durante el período crítico para la visión normal (p. ej., la causada por la privación monocular) es más perjudicial que la abrogación completa de las aferencias visuales que se desarrolla con la privación binocular.

En concordancia con los hallazgos en animales de experimentación, las capacidades visuales de los individuos que sufren una privación monocular de la visión durante la vida adulta (p. ej., cataratas o cicatrices de la córnea) se ven mucho menos afectadas, incluso después de décadas, cuando se restablece la visión (aunque puede haber consecuencias fisiológicas importantes con el restablecimiento de la visión después de la ceguera binocular prolongada, como lo describió de manera interesante el neurólogo Oliver Sacks, entre otros). Tampoco hay indicios de un cambio anatómico en esta circunstancia. Por ejemplo, un paciente al que se le extirpó quirúrgicamente un ojo en la vida adulta mostró columnas de dominancia ocular normales cuando se examinó su encéfalo post mortem muchos años después (véase fig. 11-10). Por lo tanto, es posible detectar indicios de los fenómenos del período crítico para el desarrollo de la corteza visual y el comportamiento en el sistema visual de los seres humanos sobre la base de un examen cuidadoso de pacientes con enfermedades u otras lesiones oftálmicas.

Mecanismos por los cuales la actividad neuronal afecta al desarrollo de los circuitos neurales

¿De qué modo entonces los patrones de actividad neural se traducen en cambios en el circuito neural? En 1949 el psicólogo D. O. Hebb postuló la hipótesis de que la actividad coordinada de una terminación presináptica y una neurona postsináptica fortalecerían las conexiones sinápticas entre ellas. El postulado de Hebb, como se lo conoce, se formuló originariamente para ex-

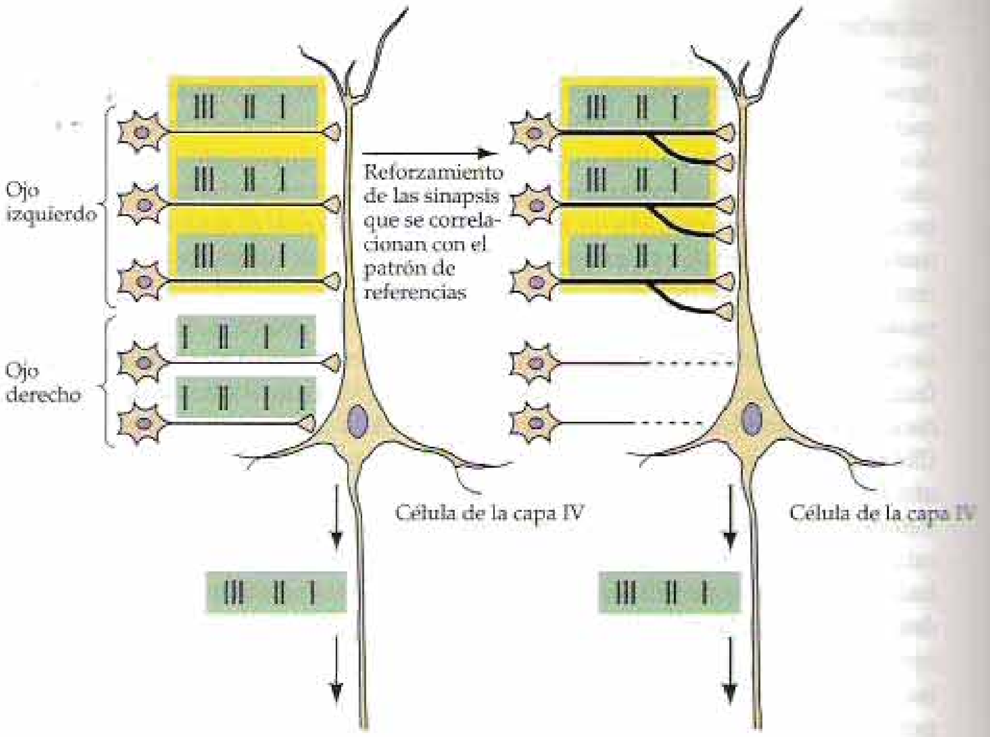

Ojo izquierdo
Ojo derecho
Reforzamiento de las sinapsis que se correlacionan con el patrón de referencias
Célula de la capa IV
Célula de la capa IV

Fig. 23-8. Representación de cómo podría operar durante el desarrollo del sistema visual el postulado de Hebb. La célula representa una neurona postsináptica en la capa IV de la corteza visual primaria. Al comienzo del desarrollo las aferencias desde los dos ojos convergen sobre células postsinápticas únicas. Sin embargo, los dos conjuntos de aferencias presinápticas tienen patrones diferentes de actividad eléctrica (representados por las barras verticales cortas). En este ejemplo, las tres aferencias del ojo izquierdo son más capaces de disparar a la célula postsináptica; en consecuencia, su actividad está altamente correlacionada con la de la célula postsináptica. Por lo tanto, según el postulado de Hebb, estas sinapsis son reforzadas. Las aferencias desde el ojo derecho transmiten un patrón diferente de actividad no tan bien correlacionado con la mayoría de la actividad producida en la célula postsináptica. Estas sinapsis se debilitan gradualmente y al final se eliminan (lado derecho de la figura), mientras que las aferencias correlacionadas forman sinapsis adicionales.

plicar la base celular del aprendizaje y la memoria (véase cap. 24), pero este concepto general se aplicó en gran medida a situaciones que comprenden modificaciones prolongadas en la potencia sináptica, incluidas las que se producen durante el desarrollo de los circuitos neurales. En este contexto, el postulado de Hebb implica que las terminaciones sinápticas fortalecidas por la actividad correlacionada serán retenidas o producirán ramas nuevas, mientras que las que se debilitan de manera persistente por una actividad no correlacionada finalmente perderán su poder sobre la célula postsináptica (fig. 23-8; véase también cap. 22). Es probable que en el sistema visual los potenciales de acción en las aferencias corticotalámicas relacionados con un ojo estén mejor correlacionados entre ellos que con la actividad relacionada con el otro ojo, al menos en la capa IV. Si los conjuntos de aferencias correlacionadas tienden a dominar la actividad de grupos de células postsinápticas conectadas localmente, esta relación excluiría las aferencias no correlacionadas. Así, podrían surgir focos de corteza ocupados exclusivamente por aferencias que representan un ojo. En este escenario las reorganizaciones de las columnas de dominancia ocular en la capa IV son generadas por la cooperación entre las aferencias que transmiten patrones *similares* de actividad y la competencia entre las aferencias que transmiten patrones *disímiles*.

La privación monocular, que modifica espectacularmente las columnas de dominancia ocular, altera claramente tanto los niveles como los patrones de actividad neural entre los dos ojos. Sin embargo, para evaluar en forma específica el papel de la actividad correlacionada para impulsar la reorganización posnatal competitiva de las conexiones corticales, es necesario crear una situación en la que los niveles de actividad en cada ojo se mantengan iguales, pero se alteren las correlaciones entre los dos ojos. Esta circunstancia se puede crear en los animales de experimentación si se corta uno de los músculos extraoculares en un ojo. Como ya mencionamos, este estado en el que los dos ojos ya no pueden alinearse, se denomina estrabismo. La consecuencia principal del estrabismo es que los objetos que tienen la misma localización en el campo visual al mismo tiempo ya no estimulan puntos correspondientes en las dos retinas. Por lo tanto, las diferencias en los patrones de actividad visualmente evocados entre los dos ojos son mucho mayores que lo normal. Sin embargo, al contrario de la privación monocular, la cantidad global de actividad en cada ojo sigue siendo aproximadamente la misma; sólo se modifica la correlación de la actividad que surge de los puntos correspondientes en la retina.

Los efectos del estrabismo en animales de experimentación proporcionan una ilustración de la validez fundamental del postulado de Hebb. Recuérdese que una mala alineación de los dos ojos puede conducir, en función de los detalles de la situación, a la supresión de las aferencias de uno o a la pérdida final de las conexiones corticales relacionadas. Sin embargo, en otros casos se retienen las aferencias desde los dos ojos. El patrón anatómico de columnas de dominancia ocular en la capa IV de los gatos en la que se mantienen las aferencias provenientes de ambos ojos (pero son asincrónicas) es más definido que lo normal, lo que implica que los patrones incoordinados de actividad en realidad acentuaron la separación normal de las aferencias corticales desde ambos ojos. Además, la asincronía ocular impide la convergencia binocular que se desarrolla normalmente en las células que se encuentran por encima y debajo de la capa IV: los histogramas de dominancia ocular de estos animales muestran que la mayoría de las células de *todas* las capas son activadas exclusivamente por un ojo *o* por el otro (fig. 23-9). Evidentemente, el estrabismo no sólo acentúa la competencia entre los dos grupos de aferencias talámicas en la capa IV, sino también impide las interacciones binoculares en las otras capas, que están mediadas por conexiones locales que se originan desde células de la capa IV.

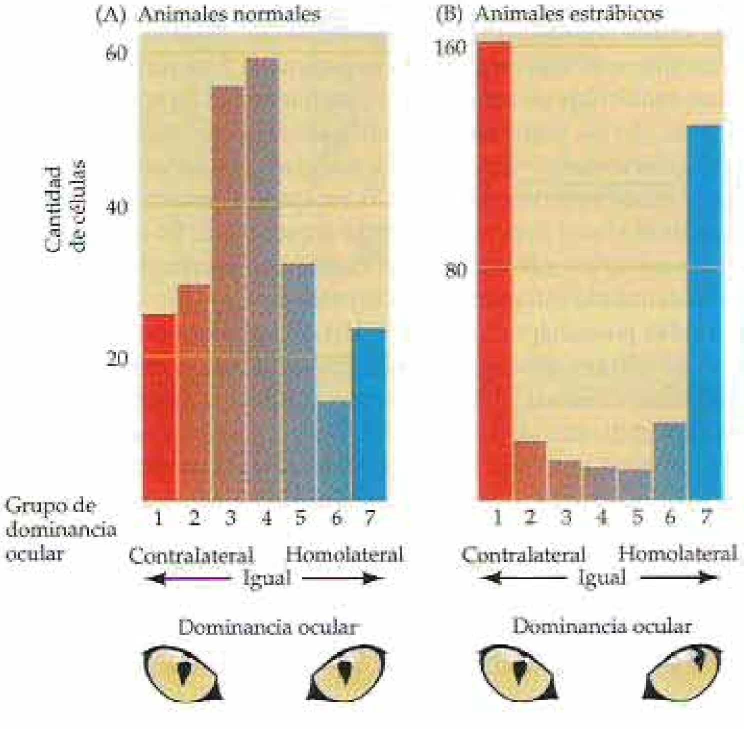


Fig. 23-9. Histogramas de dominancia ocular obtenidos mediante registros electrofisiológicos en gatos adultos normales (**A**) y gatos adultos en los que se indujo el estrabismo durante el período crítico (**B**). Los datos en **A** son los mismos que se muestran en la figura 23-3A. La cantidad de células binoculares está muy disminuida como consecuencia del estrabismo; la mayor parte de las células es activada exclusivamente por la estimulación de un ojo o del otro. Este aumento de la segregación de las aferencias presumiblemente es el resultado de la mayor discrepancia en los patrones de actividad entre los dos ojos como resultado de la interferencia quirúrgica con la visión conjugada normal. (Tomado de Hubel y Wiesel, 1965.)

Aun antes de que la experiencia visual ejerza sus efectos, los mecanismos innatos aseguraron que se presentan los esquemas básicos de un sistema funcional. Estos mecanismos intrínsecos establecen el circuito general necesario para la visión, pero permiten efectuar modificaciones para adaptarse a los requerimientos individuales que se desarrollan con los cambios en el tamaño de la cabeza o la alineación ocular. Evidentemente la experiencia visual normal valida las conexiones iniciales, al preservar, aumentar o adaptar la disposición normal. En el caso de una experiencia anormal, como la privación monocular, los mecanismos que permiten estas adaptaciones conducen a cambios anatómicos (y por último conductuales) más espectaculares, como los que se desarrollan en la ambliopía. Es probable que la declinación final de esta capacidad para remodelar las conexiones corticales (y subcorticales) sea la base celular de los períodos críticos en distintos sistemas neurales, incluido el desarrollo del lenguaje y otras funciones encefálicas superiores. Por los mismos motivos, es factible que estas diferencias en la plasticidad en función de la edad proporcionen una base neurobiológica para la observación general de que el comportamiento humano es mucho más susceptible a la modificación normal o patológica al comienzo del desarrollo que con ulterioridad, concepto con implicaciones educativas, psiquiátricas y sociales obvias. Si bien se han propuesto muchos mecanismos celulares y moleculares para explicar estos fenómenos (véase cap. 24), los mecanismos específicos responsables de crear y finalmente terminar los períodos críticos en su mayor parte se desconocen.

Correlaciones celulares y moleculares de la plasticidad dependiente de la actividad durante los períodos críticos

Otro interrogante en la comprensión del modo en que la experiencia modifica los circuitos neurales durante los períodos críticos es la manera en que se traducen los patrones de actividad para modificar las conexiones y tornar permanentes estos cambios. Indudablemente, los pasos que inician estos procesos deben basarse en señales generadas por la actividad sináptica asociada con la experiencia sensitiva o el rendimiento motor: los procesos neurales básicos por los que está representada la experiencia. Los neurotransmisores y algunas otras moléculas de señalización, incluidos los factores neurotróficos, son candidatos obvios para iniciar modificaciones que se desarrollan con la actividad correlacionada o repetida. En realidad, los ratones que carecen de genes para algunos neurotransmisores o receptores muestran cambios en la actividad cortical visual dependiente de la experiencia. Se cree que todas estas señales –neurotransmisores y otras moléculas secretadas como las neurotrofinas– finalmente influyen en los niveles de Ca^{2+} intracelular, sobre todo en las células postsinápticas (fig. 23-10). El aumento de la concentración de Ca^{2+} en las células afectadas puede activar algunas cinasas, incluida la Ca^{2+}/calmodulina cinasa (CaMK) II, lo que conduce a modificaciones del citoesqueleto dependientes de la fosforilación y a cambios en la ramificación dendrítica y axónica. Además, los cambios en el Ca^{2+} pueden activar otras cinasas que se encuentran en el núcleo, incluida la CaMK IV (véase cap. 7). Por su parte, las cinasas del núcleo pueden activar factores de transcripción como CREB (factor de transcripción de fijación de elementos de respuesta a los nucleótidos cíclicos) mediante fosforilación. Cuando se produce la activación, estas proteínas fijadoras de DNA pueden influir en la expresión del gen, y alterar así el estado transcripcional de la neurona para reflejar los cambios funcionales impulsados por la experiencia. Entre estas variaciones se puede incluir la transcripción de genes de neurotrofinas como *BDNF*, pero es poco probable que estén limitados a ella. Aun no se sabe con certeza si esta secuencia es correcta o completa, pero proporciona un escenario plausible para los acontecimientos moleculares o celulares que subyacen a la plasticidad dependiente de la actividad.

Evidencia de períodos críticos en otros sistemas sensitivos

Si bien se estudió muy detalladamente la base neural de los períodos críticos en el sistema visual de los mamíferos, hay fenómenos similares en algunos sistemas sensitivos, como el auditivo, el somatosensitivo y el olfatorio. En el sistema auditivo, algunos experimentos sobre el papel de la experiencia auditiva y la actividad neural en las lechuzas (que utilizan este tipo de información para localizar las presas) indican que los circuitos neurales para la localización auditiva son moldeados de forma similar por la experiencia. Así, ensordecer una lechuza o alterar la actividad neural durante el desarrollo posnatal temprano compromete la capacidad del ave para localizar los sonidos y puede alterar los circuitos neurales que median esta capacidad. El desarrollo del canto en muchas especies de aves proporciona otro ejemplo auditivo, co-

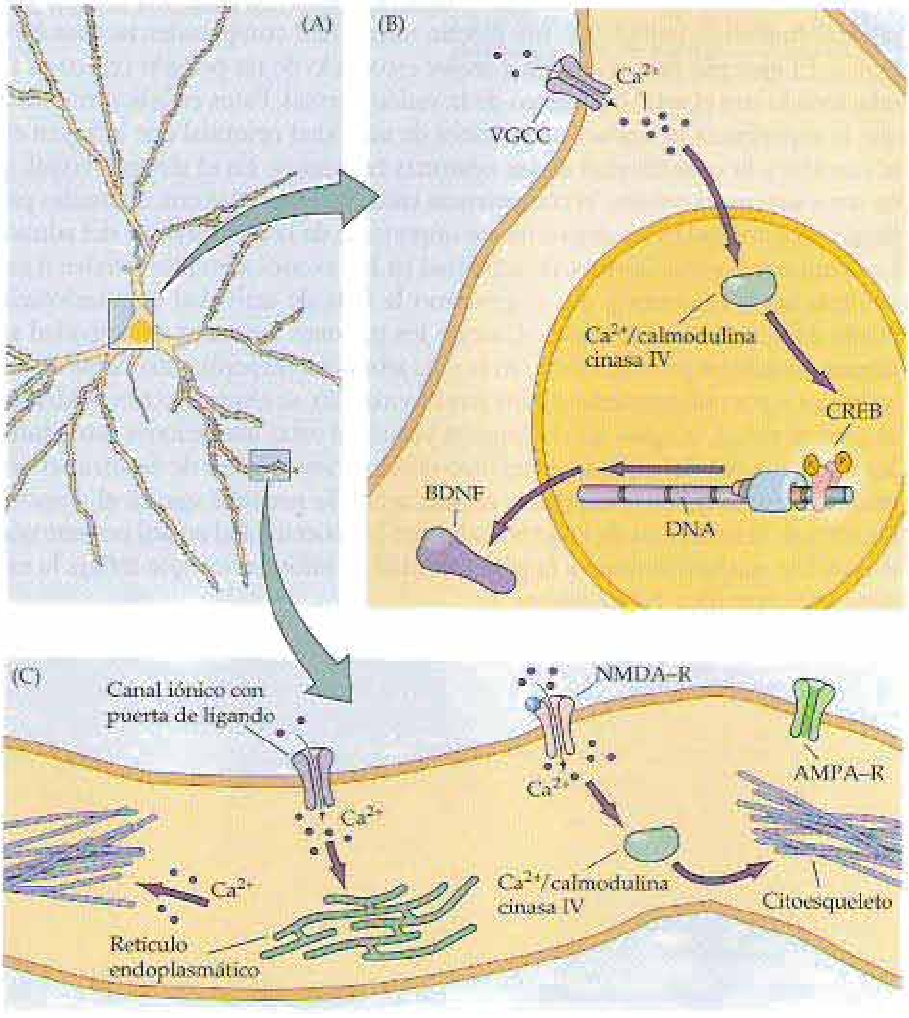


Fig. 23-10. Transducción de la actividad eléctrica en el cambio celular por medio de la señalización de Ca^{2+}. **A.** Neurona diana, que muestra dos sitios posibles de acción –el soma celular y las dendritas distales– para los aumentos en la señalización de Ca^{2+} dependiente de la actividad. **B.** La actividad correlacionada o sostenida conduce a un aumento de las conductancias al Ca^{2+} y a un incremento de la concentración intracelular de Ca^{2+}, que lleva a la activación de la Ca^{2+}/calmodulina cinasa IV (CaMKIV) en el núcleo. La CaMKIV activa luego factores de transcripción regulados por Ca^{2+} como CREB. Los genes diana para el CREB activado pueden incluir señales neurotróficas como BDNF, que cuando son secretadas por una célula pueden ayudar a estabilizar o promover el crecimiento de sinapsis activas en ella. **C.** Los incrementos locales en la señalización de Ca^{2+} en las dendritas distales debido a una actividad correlacionada o sostenida pueden conducir a incrementos locales en la concentración de Ca^{2+} que, mediante cinasas como CaMKIV, modifican los elementos del citoesqueleto (estructuras con base de actina o tubulina). Los cambios en estos elementos conducen a variaciones locales en la estructura dendrítica. Además, el aumento de la concentración local de Ca^{2+} puede influir en la traducción local de transcriptos en el retículo endoplasmático (ER), incluidos transcriptos para receptores de neurotransmisores y otros moduladores de respuestas postsinápticas. El aumento del Ca^{2+} también puede influir en el tráfico de estas proteínas, su interacción con los andamiajes locales para las proteínas citoplasmáticas y su inserción en la membrana postsináptica. (Tomado de Wong y Ghosh, 2002.)

mo se describe en el capítulo 12. En el sistema somatosensitivo, los mapas corticales pueden ser modificados por la experiencia durante un período crítico del desarrollo posnatal. En ratas o ratones, por ejemplo, los patrones anatómicos de los "barriles de bigotes" en la corteza somatosensitiva (véase cap. 8) se pueden alterar por la experiencia sensitiva anormal durante una ventana estrecha de la vida posnatal temprana. Y, como señalamos en el capítulo 14, los estudios conductuales en el sistema olfatorio indican que la exposición a los olores maternos durante un período limitado puede alterar la capacidad para responder a ellos, cambio que puede persistir durante toda la vida. Indudablemente, el fenómeno de los períodos críticos es general en el desarrollo de las capacidades perceptivas sensitivas y las habilidades motoras.

Resumen

Los antecedentes de interacción de un animal individual con el medio ambiente –su "experiencia"– ayudan a moldear los circuitos neurales y determinan así el comportamiento ulterior. En algunos casos, la experiencia funciona principalmente como un interruptor que activa los comportamientos innatos. Sin embargo, más a menudo la experiencia durante un período específico de la vida temprana (denominado "período crítico") ayuda a modelar el repertorio conductual del adulto. Los períodos críticos influyen en comportamientos tan diversos como la unión con la madre y la adquisición del lenguaje. Si bien es posible definir las consecuencias conductuales de los períodos críticos para estas funciones complejas, fue mucho más difícil comprender su base biológica. El ejemplo más accesible y mejor estudiado de un período crítico es el relacionado con el establecimiento de la visión normal. Estos estudios muestran que la experiencia se traduce en patrones de actividad neuronal que influyen en la función y la conectividad de las neuronas relevantes. En el sistema visual, y en otros sistemas también, la competencia entre las aferencias con diferentes patrones de actividad es un determinante importante de la conectividad del adulto. Los patrones correlacionados de actividad en los axones aferentes tienden a estabilizar las conexiones y por el contrario la falta de actividad correlacionada puede debilitarlas o eliminarlas. Cuando los patrones normales de actividad se alteran durante un período crítico en la vida temprana (experimentalmente en los animales o por enfermedades en los seres humanos), se altera la conectividad en la corteza visual, al igual que la función visual. Si estas alteraciones estructurales y funcionales del circuito encefálico no se revierten antes de finalizar el período crítico, es difícil o imposible modificarlas. Se presume que en el desarrollo normal, la influencia de la actividad sobre la conectividad neural permite que el encéfalo maduro almacene la gran cantidad de información que refleja la experiencia específica del individuo.

Lecturas adicionales

Revisiones

Katz, L. C. y C. J. Shatz, (1996) Synaptic activity and the construction of cortical circuits. Science 274: 1133-1138.

Knudsen, E. I (1995) Mechanisms of experience-dependent plasticity in the auditory localization pathway of the barn owl. J. Comp. Physiol. 184(A): 305-321.

Sherman, S. M. y P. D. Spear (1982) Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. Physiol. Rev. 62: 738-855.

Wiesel, T. N. (1982) Postnatal development of visual cortex and the influence of environment. Nature 299: 583-591.

Wong, W. O. y A. Ghosh (2002) Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. Nat. Rev. Neurosci. 10: 803-812.

Articulos originales importantes

Antonini, A. y M. P. Stryker (1993) Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. Science 260. 1819-1821.

Cabelli, R. J., A. Hohn y C. J. Shatz (1995) Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. Science 267: 1662-1666.

Horton, J. C. y D. R. Hocking (1999) An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience. J. Neurosci. 16: 1791-1807.

Hubel, D. H. y T. N. Wiesel (1965) Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J. Neurophysiol. 28: 1041-1059.

Hubel, D. H. y T. N. Wiesel (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. J. Physiol. 206: 419-436.

Hubel, D. H., T. N. Wiesel y S. LeVay (1977) Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 278: 377-409.

Kuhl, P. K., K. A. Williams, F. Lacerda, K. N. Stevens y B. Lindblom (1992) Linguistic experience alters phonetic perception in infants by 6 months of age. Science 255: 606-608.

LeVay, S., T. N. Wiesel y D. H. Hubel (1980) The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. J. Comp. Neurol. 191: 1-51.

Rakic, P. (1977) Prenatal development of the visual system in the rhesus monkey. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 278: 245-260.

Stryker, M. P. y W. Harris (1986) Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. J. Neurosci. 6: 2117-2133.

Wiesel, T. N. y D. H. Hubel (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. J. Neurophysiol. 28: 1029-1040.

Libros

Curtiss, S. (1977) *Genie: A Psycholinguistic Study of a Modern-Day "Wild Child."* New York: Academic Press.

Hubel, D. H. (1988) *Eye, Brain, and Vision.* Scientific American Library Series. New York: W.H. Freeman.

Purves, D. (1994) *Neural Activity and the Growth of the Brain.* Cambridge: Cambridge University Press.

Capítulo 24

Plasticidad de las sinapsis y los circuitos maduros

Aspectos generales

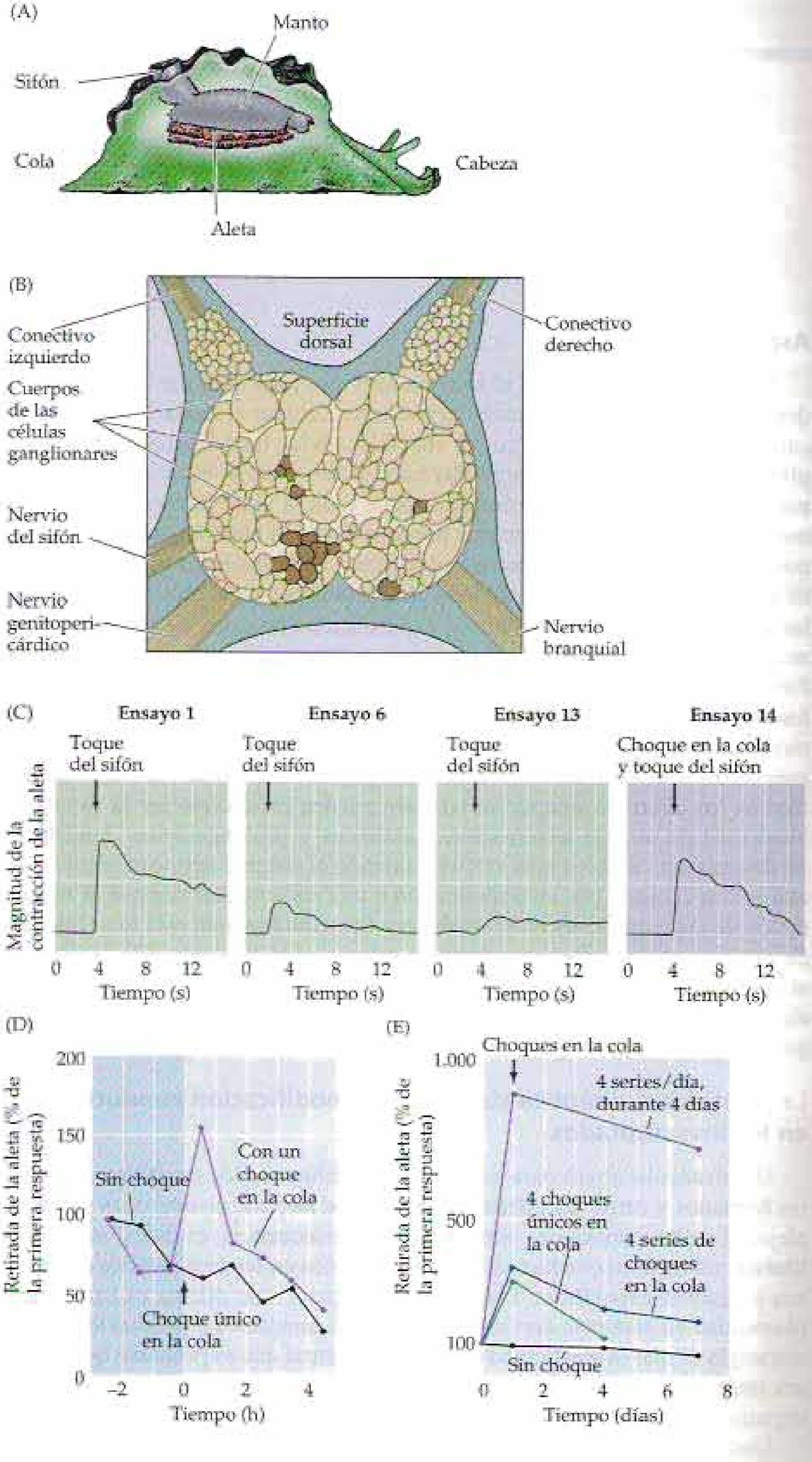
La plasticidad que tiene el sistema nervioso para cambiar –generalmente denominada plasticidad neural– es evidente durante el desarrollo de los circuitos neurales. Sin embargo, el encéfalo adulto también debe poseer una plasticidad sustancial para aprender habilidades nuevas, establecer memorias nuevas y responder a las lesiones durante toda la vida. Si bien los mecanismos responsables de los cambios progresivos en el encéfalo adulto no se conocen totalmente, la función neural alterada en la madurez parece depender en primer término de los cambios cuidadosamente regulados en la fuerza de las sinapsis existentes. En algunos experimentos llevados a cabo en distintos animales, que varían desde babosas de mar hasta primates, se observó que la fuerza sináptica puede alterarse en períodos que varían desde milisegundos hasta meses. Los mecanismos moleculares que subyacen a estos cambios son modificaciones postraduccionales de las proteínas y, en el caso de los efectos más duraderos, cambios en la expresión genética. En cierta medida, los cambios en los circuitos sinápticos, también pueden producirse por la formación localizada de nuevas terminaciones axónicas y prolongaciones dendríticas. Se desarrollan cambios más extensos cuando el sistema nervioso adulto sufre una lesión causada por un traumatismo o una enfermedad, aunque la regeneración de las conexiones en el encéfalo y la médula espinal está muy limitada. Se justifica un optimismo modesto en relación con esta situación lamentable i se considera que es posible la regeneración de neuronas nuevas durante toda la vida en una cantidad limitada de regiones encefálicas, lo que sugiere ue las células nuevas pueden integrarse en los circuitos existentes.

a plasticidad sináptica subyace a la modificación conductual n los invertebrados

Un obstáculo obvio para explorar los cambios en los encéfalos de los se- es humanos y otros mamíferos es la cantidad enorme de neuronas y la com- lejidad de las conexiones sinápticas. En consecuencia, es difícil atribuir sin tubear un cambio conductual a modificaciones en las propiedades de neuro- as o sinapsis específicas. Una forma de superar este dilema es examinar la lasticidad en sistemas nerviosos mucho más simples. La presunción en esta strategia es que la plasticidad es tan fundamental que es probable que sus ba- s moleculares y celulares estén conservadas en los sistemas nerviosos de ganismos muy diferentes.

Uno de los ejemplos más exitosos de este enfoque fue el de Eric Kandel col. en la Columbia University utilizando el molusco marino *Aplysia cali- rnica* (fig. 24-1A). Esta babosa de mar tiene sólo algunas decenas de miles neuronas, muchas de las cuales son muy grandes (de hasta 1 mm de diá-

Fig. 24-1. Sensibilización a corto plazo del reflejo de retirada de la aleta de *Aplysia*. **A.** Diagrama del animal. **B.** Ganglio abdominal de *Aplysia*. Los cuerpos celulares de muchas de las neuronas involucradas en la retirada de la aleta pueden reconocerse por su tamaño, forma y posición en el interior de este ganglio. **C.** Cambios en el comportamiento de retirada de la aleta debidos a habituación y sensibilización. La primera vez que se toca el sifón, la aleta se contrae enérgicamente. Los toques repetidos producen contracciones más pequeñas de la aleta debido a la habituación. Con ulterioridad el apareamiento de un tacto del sifón con un choque eléctrico en la cola restablece una contracción grande y rápida de la aleta, debido a una sensibilización a corto plazo. **D.** Se observa una sensibilización a corto plazo de la respuesta de retirada de la aleta luego del apareamiento de un solo choque en la cola con un toque del sifón. **E.** Las aplicaciones repetidas de choques en la cola producen sensibilización prolongada de la respuesta de retirada de la aleta. (Tomado de Squire y Kandel, 1999.)



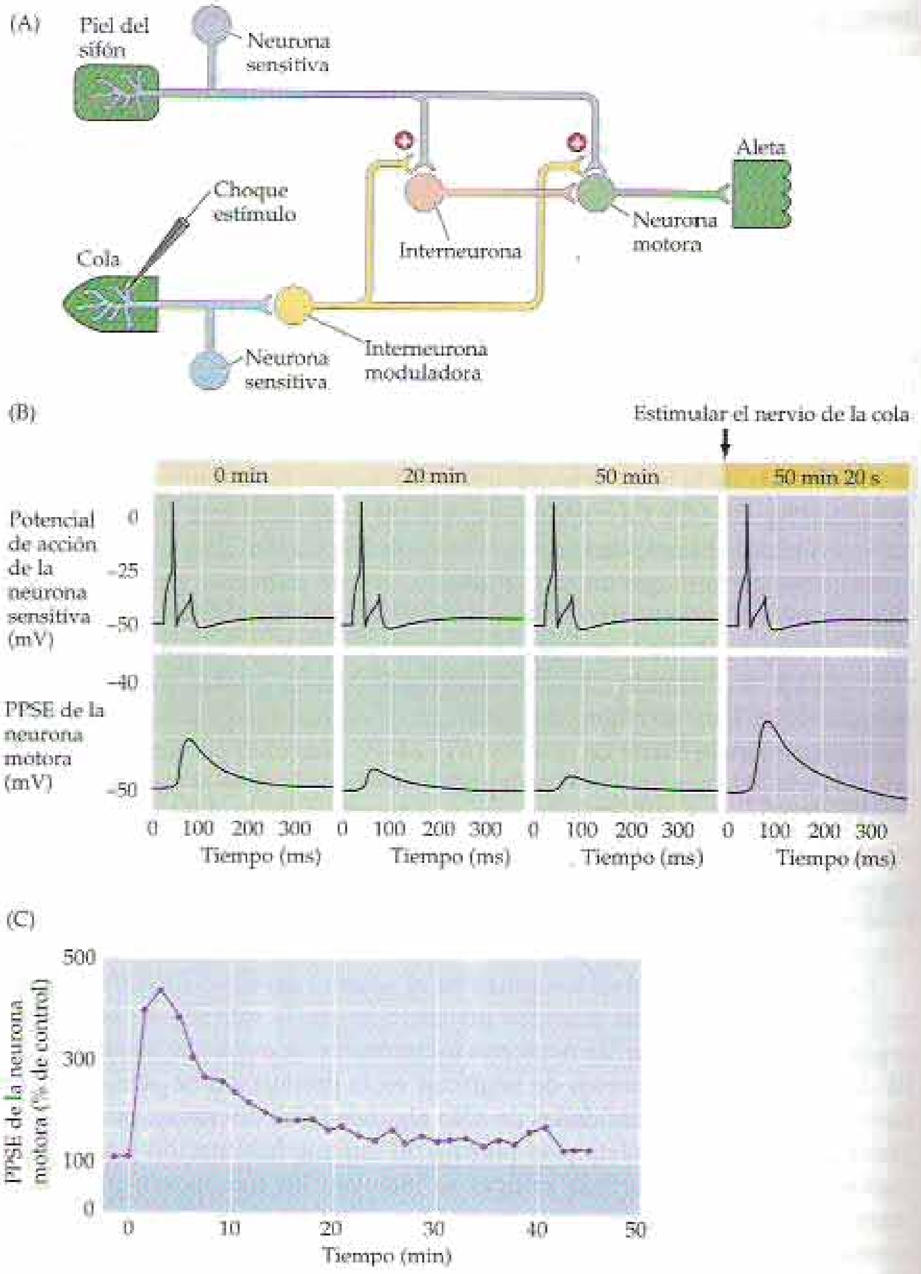
metro) y se encuentran en localizaciones estereotipadas dentro de los ganglios que forman el sistema nervioso del animal (fig. 24-1B). Estos atributos tornan práctico el control de la señalización eléctrica y química de las células nerviosas identificables específicas y la definición de los circuitos sinápticos involucrados en la mediación del repertorio conductual limitado de *Aplysia*.

Aplysia muestra varias formas elementales de plasticidad conductual. Una forma es la **habituación**, proceso por el cual el animal responde menos a las apariciones repetidas de un estímulo. La habituación se observa en muchas otras especies, incluido el ser humano. Por ejemplo, cuando nos vestimos experimentamos en un primer momento sensaciones táctiles debido a las vestimentas que estimulan nuestra piel, pero la habituación rápidamente hace que estas sensaciones desaparezcan. Asimismo, un toque leve al sifón de una *Aplysia* produce la retirada de la aleta del animal, pero la habituación hace que la retirada de la aleta se torne más débil durante la estimulación repetida del sifón (fig. 24-1C). La respuesta de retirada de la aleta de la *Aplysia* muestra otra forma de plasticidad denominada **sensibilización**. Ésta consiste en un proceso que permite que un animal generalice una respuesta aversiva producida por un estímulo nocivo u otros no nocivos. En las *Aplysia* que se habituaron al toque del sifón, se produce la sensibilización de la retirada de la aleta acoplando un estímulo eléctrico fuerte en la cola del animal con otro toque leve del sifón. Este acoplamiento hace que el estímulo del sifón produzca de nuevo una retirada fuerte de la aleta (fig. 24-1C, derecha) porque el estímulo nocivo en la cola sensibiliza el reflejo de retirada de la aleta al tacto leve. Aun después de un solo estímulo en la cola el reflejo de retirada de la aleta se mantiene reforzado al menos durante una hora (fig. 24-1D). Con un acoplamiento repetido de los estímulos en la cola y el sifón, es posible alterar este comportamiento durante días o semanas (fig. 24-1E), lo que demuestra una forma simple de memoria a largo plazo.

La pequeña cantidad de neuronas en el sistema nervioso de *Aplysia* permite definir los circuitos neurales involucrados en la retirada de la aleta y controlar la actividad de las neuronas individuales en estos circuitos. Si bien finalmente participan cientos de neuronas en la producción de este comportamiento simple, las actividades de sólo algunos tipos diferentes pueden explicar la retirada de la aleta y su plasticidad durante habituación y sensibilización. Entre estas neuronas críticas se incluyen las mecanosensitivas que inervan el sifón, las motoras que inervan los músculos de la aleta, y las interneuronas que reciben aferencias de distintas neuronas sensitivas (fig. 24-2A). El toque del sifón activa las neuronas mecanosensitivas, que forman sinapsis excitadoras que liberan glutamato tanto en las interneuronas como en las neuronas motoras; así, el tacto del sifón aumenta la probabilidad de que ambas estructuras diana postsinápticas produzcan potenciales de acción. Las interneuronas forman sinapsis excitadoras sobre las neuronas motoras, lo que incrementa aun más la probabilidad de que las neuronas motoras disparen potenciales de acción en respuesta a la estimulación mecánica del sifón. Cuando las neuronas motoras se activan por la excitación sináptica sumada de las neuronas sensitivas y las interneuronas, liberan acetilcolina que excita las células musculares de la aleta y produce la retirada de la aleta.

La actividad sináptica en este circuito se modifica durante la habituación y la sensibilización. En la habituación la transmisión en la sinapsis glutamatérgica entre las neuronas sensitivas y motoras está disminuida (fig. 24-2B, izquierda). Se cree que este debilitamiento en la transmisión sináptica, denomi-

Fig. 24-2. Mecanismos sinápticos subyacentes a la sensibilización a corto plazo. **A.** Circuito neural involucrado en la sensibilización. Normalmente el toque de la piel del sifón activa neuronas sensitivas que excitan interneuronas y neuronas motoras de la aleta, lo que produce una contracción del músculo de la aleta. Un shock en la cola del animal estimula interneuronas moduladoras que alteran la transmisión sináptica entre las neuronas sensitivas del sifón y las neuronas motoras de la aleta, lo que conduce a la sensibilización. **B.** Cambios en la eficacia sináptica en la sinapsis sensitivomotora durante la sensibilización a corto plazo. Antes de la sensibilización, la activación de las neuronas sensitivas del sifón produce un PPSE que se desarrolla en las neuronas motoras de la aleta. La activación de las interneuronas moduladoras serotoninérgicas aumenta la liberación de transmisor desde las neuronas sensitivas en las neuronas motoras, lo que aumenta el PPSE en las neuronas motoras y hae que las neuronas motoras exciten más fuertemente al músculo de la aleta. **C.** Curso temporal de la facilitación de la transmisión inducida por serotonina en la sinapsis sensitivomotora. (Tomado de Squire y Kandel, 1999.)


(A)
Piel del sifón
Neurona sensitiva
Aleta
Choque estímulo
Cola
Interneurona
Neurona motora
Neurona sensitiva
Interneurona moduladora
(B)
Estimular el nervio de la cola
0 min
20 min
50 min
50 min 20 s
Potencial de acción de la neurona sensitiva (mV)
0
-25
-50
PPSE de la neurona motora (mV)
-40
-50
0 100 200 300
Tiempo (ms)
(C)
PPSE de la neurona motora (% de control)
500
300
100
0
0 10 20 30 40 50
Tiempo (min)

nado **depresión sináptica**, es responsable de disminuir la capacidad de los estímulos sobre el sifón para evocar contracciones de la aleta durante la habituación. Con ulterioridad se demostró que la depresión sináptica se debe a una reducción en la cantidad de vesículas sinápticas disponibles para la liberación, con una reducción simultánea en la cantidad de glutamato liberado de la neurona sensitiva presináptica. Por el contrario, la sensibilización modifica la función de este circuito al reclutar neuronas adicionales. El choque en la cola que evoca la sensibilización, activa neuronas sensitivas que inervan a la cola. Por su parte, estas neuronas sensitivas excitan interneuronas que liberan serotonina en las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas del sifón (véase fig. 24-2A). La serotonina aumenta la liberación del transmisor desde las terminaciones neuronales sensitivas del sifón, lo que conduce a un incremento de la excitación sináptica de las neuronas motoras (fig. 24-2B). Esta modulación de la sinapsis neurona sensitiva-neurona motora dura alrededor de una hora (fig. 24-2C), lo que es similar a la duración de la sensibilización a corto plazo de la retirada de la aleta producida por la aplicación de un solo estímulo en la cola (fig. 24-1D). Así aparentemente la sensibilización a corto plazo se debe al reclutamiento de elementos sinápticos adicionales que modulan la transmisión sináptica en el circuito de retirada de la aleta.

El mecanismo que se cree es responsable del aumento de la transmisión glutamatérgica durante la sensibilización a corto plazo se muestra en la figura 24-3A. La serotonina liberada por las interneuronas facilitadoras se une a receptores acoplados a la proteína G sobre las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas del sifón (paso 1), lo que estimula la producción del segundo mensajero, el cAMP (paso 2). El cAMP se une a las subunidades reguladoras de la proteincinasa A (PKA; paso 3), y libera subunidades catalíticas de PKA que entonces son capaces de fosforilar varias proteínas, que es probable que involucren los canales del K^+ (paso 4). El efecto neto de la acción de la PKA es reducir la probabilidad de que los canales del K^+ se abran durante un potencial de acción presináptico. Este efecto prolonga el potencial de acción presináptico, y abre así más canales del Ca^{2+} presinápticos (paso 5). Por último, el aumento del influjo de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas incrementa la cantidad de transmisor liberado en las neuronas motoras durante un potencial de acción de las neuronas sensitivas (paso 6). En resumen, la sensibilización a corto plazo de la retirada de la aleta está mediada por una cascada de transducción de señales que comprende neurotransmisores, segundos mensajeros, una proteincinasa o más y canales iónicos. Esta cascada finalmente aumenta la transmisión sináptica entre las neuronas sensitivas y motoras en el interior del circuito de retirada de la aleta.

También se considera que el mismo refuerzo de la liberación del glutamato inducido por la serotonina que media la sensibilización a corto plazo subyace a la sensibilización prolongada. Sin embargo, durante la sensibilización prolongada este circuito se afecta por varias semanas. La duración prolongada de esta forma de plasticidad se debe evidentemente a cambios en la expresión genética, y por lo tanto, de la síntesis proteica (fig. 24-3B). Con un entrenamiento repetido (esto es, choques adicionales en la cola), la PKA activada por la serotonina que está involucrada en la sensibilización a corto plazo ahora fosforila, y por lo tanto estimula al activador transcripcional CREB (véase cap. 7). La fijación de CREB a los elementos que responden al cAMP (CRE) en las regiones reguladoras del DNA nuclear aumenta la velocidad de la transcripción de los genes corriente abajo. Si bien fue difícil separar los cambios en los genes y los productos genéticos que siguen a la activación de los CRE, se identificaron dos consecuencias de la activación de genes. Primero, el CREB estimula la síntesis de una enzima, la ubicuitina hidroxilasa, que estimula la degradación de la subunidad reguladora de PKA. Esto produce un aumento persistente en la cantidad de la subunidad catalítica libre, lo que significa que cierta cantidad de PKA está persistentemente activa y ya no requiere serotonina para activarse. El CREB también estimula otra proteína activadora de la transcripción, denominada C/EBP. Ésta estimula la transcripción de otros genes desconocidos que producen el agregado de terminaciones sinápticas, lo que genera un aumento prolongado de la cantidad de sinapsis entre las neuronas sensitivas y motoras. Estos incrementos estructurales no se observan luego de la sensibilización a corto plazo y pueden representar la

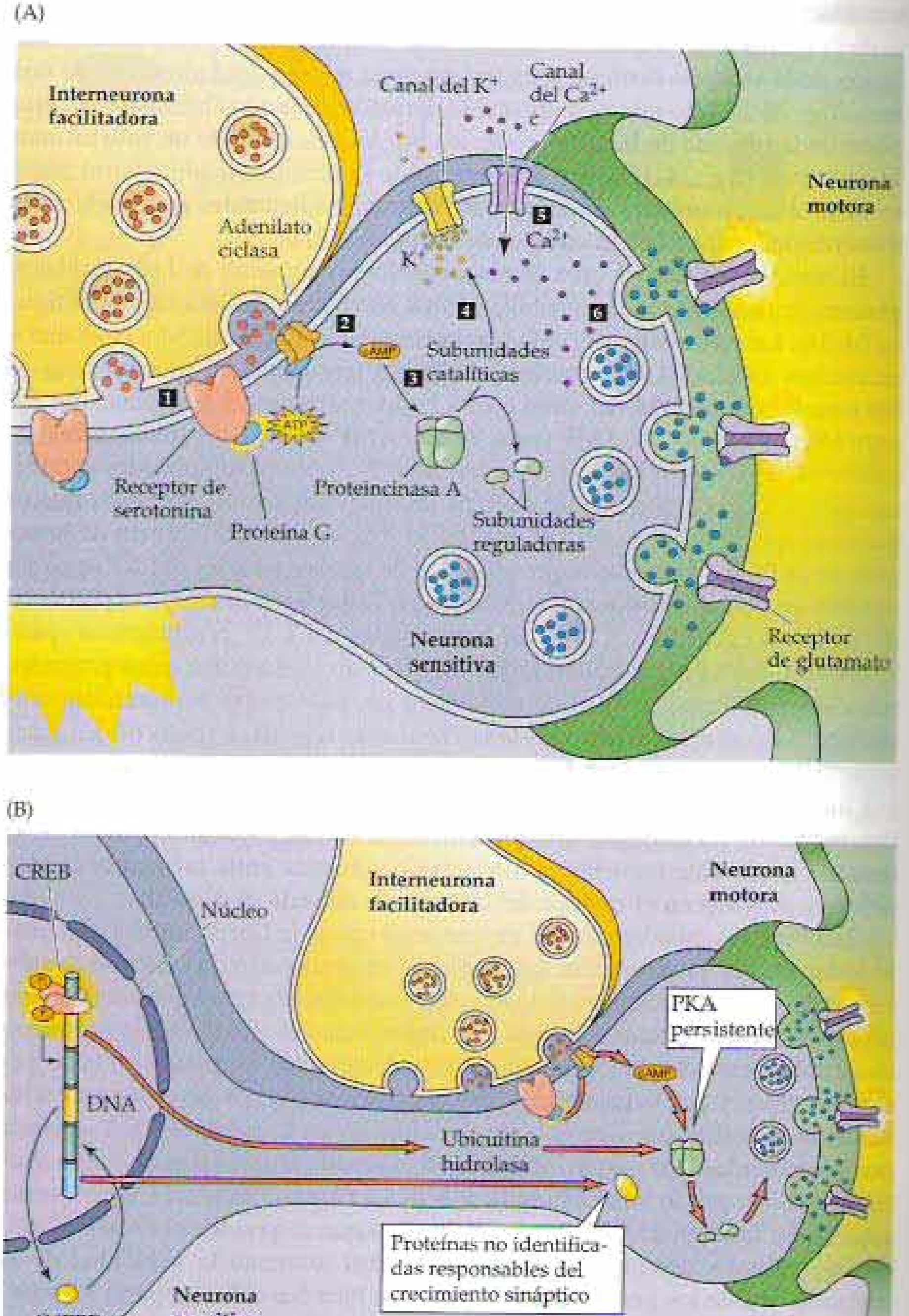

(A)
Interneurona facilitadora
Canal del K+
Canal del Ca2+
Neurona motora
Adenilato ciclasa
K+
5
Ca2+
2
cAMP
4
6
Subunidades catalíticas
3
1
ATP
Receptor de serotonina
Proteína G
Proteincinasa A
Subunidades reguladoras
Neurona sensitiva
Receptor de glutamato
(B)
CREB
Núcleo
Interneurona facilitadora
Neurona motora
PKA persistente
cAMP
DNA
Ubicuitina hidrolasa
Proteínas no identificadas responsables del crecimiento sináptico
C/EBP
Neurona sensitiva

Fig. 24-3. Mecanismo de refuerzo presináptico que subyace a la sensibilización conductual. **A.** La sensibilización a corto plazo se debe a un aumento agudo dependiente de PKA de la liberación de glutamato desde las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas. Véase la explicación en el texto. **B.** La sensibilización a largo plazo se debe a cambios en la expresión genética, que producen la expresión de proteínas que modifican la actividad de PKA y conducen a cambios en el crecimiento de las sinapsis. (Tomado de Squire y Kandel, 1999.)

Recuadro A

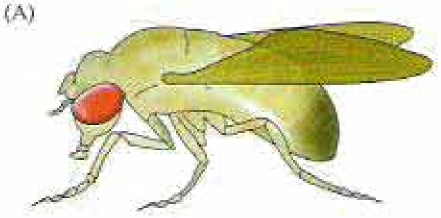
Genética del aprendizaje y la memoria en la mosca de la fruta

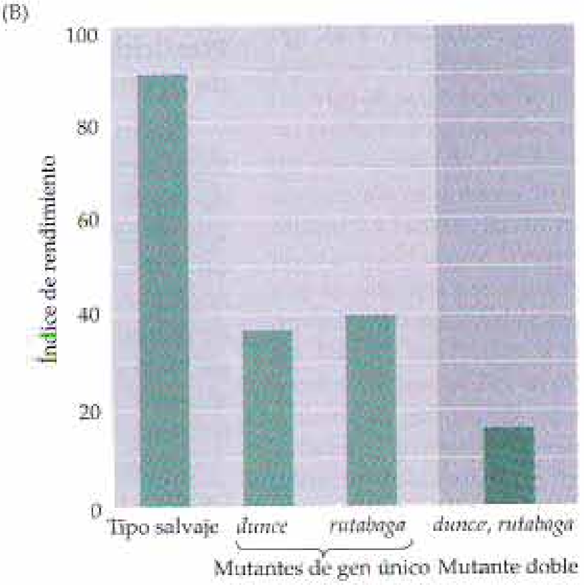
Como parte de un renacimiento en el análisis genético de los organismos simples a mediados de la década de 1970, varios investigadores reconocieron que la base genética del aprendizaje y la memoria se podría estudiar eficazmente en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*. En el cuarto de siglo que siguió, este enfoque arrojó ciertos conocimientos fundamentales. Si bien aprendizaje y memoria fueron uno de los problemas más difíciles que enfrentaron los genetistas de *Drosophila*, sus esfuerzos resultaron sorprendentemente exitosos. Se ha descubierto que algunas mutaciones genéticas alteran el aprendizaje y la memoria, y la identificación de estos genes proporcionó un marco de trabajo útil para estudiar los mecanismos celulares de estos procesos.

El problema inicial en este trabajo fue desarrollar pruebas conductuales que permitieran identificar un aprendizaje anormal, defectos de la memoria o ambos en grandes poblaciones de moscas. Este desafío fue cubierto por Seymour Benzer y sus colegas Chip Quinn y Bill Harris en el California Institute of Technology, quienes desarrollaron las pruebas de aprendizaje olfatorio y visual que se han convertido en la base de la mayoría de los análisis ulteriores del aprendizaje y la memoria en la mosca de la fruta (véase fig.). Algunos paradigmas conductuales que acoplan olores o luz con un estímulo aversivo permitieron a Benzer y col. evaluar el aprendizaje asociativo en las moscas. El diseño de un aparato de prueba ingenioso permitió controlar las señales sensitivas no relacionadas con el aprendizaje que habían complicado previamente estas pruebas conductuales. Además, el aparato facilitó la evaluación de gran cantidad de moscas con relativa facilidad, lo que aceleró el análisis de las poblaciones con mutaciones.

Estos estudios condujeron a la identificación de una cantidad siempre creciente de mutaciones de genes únicos que interrumpen el aprendizaje, la memoria o ambos en las moscas. En los estudios conductuales y moleculares de los mutantes (que reciben nombres caprichosos pero descriptivos como zopenco, rabo y amnésico) se sugirió que una vía central para el aprendizaje y la memoria en la mosca es la transducción de señales mediada por el nucleótido cíclico cAMP. Por lo tanto, los productos genéticos de los loci *dunce*, *rutabaga* y *amnesiac* son, respectivamente, una fosfodiesterasa (que degrada cAMP), una adenililciclasa (que convierte ATP en cAMP) y un transmisor peptídico que estimula la adenilatociclasa. Esta conclusión sobre la importancia del cAMP se confirmó por el hallazgo de que la manipulación genética del factor de transcripción CREB también interfiere con el aprendizaje y la memoria en moscas normales.

Estas observaciones en *Drosophila* concuerdan con las conclusiones alcanzadas en estudios de *Aplysia* y mamíferos (véase texto) y destacaron la importancia del aprendizaje y la memoria mediados por cAMP en una amplia gama de otras especies.





A. Mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*. **B.** Rendimiento de moscas normales y mutantes en una tarea de aprendizaje olfatorio. El rendimiento de los mutantes *dunce* y *rutabaga* en esta tarea está disminuido por lo menos en un 50%. Las moscas que son mutantes tanto en el locus *dunce* como en el *rutabaga* muestran una disminución mayor en el rendimiento, lo que sugiere que los dos genes interrumpen aspectos diferentes pero relacionados del aprendizaje. (B, tomado de Tully, 1996.)

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

Genética del aprendizaje y la memoria en la mosca de la fruta

Bibliografía

QUINN, W. G., W. A. HARRIS Y S. BENZER (1974) Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71: 708-712.

TULLY, T. (1996) Discovery of genes involved with learning and memory: An experimental synthesis of Hirshian and Benzerian perspectives. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 13460-13467.

WADDELL, S. Y W., G. QUINN (2001) Flies, genes, and learning. Annu. Rev. Neurosci. 24: 1283-1309.

WEINER, J. (1999) *Time, Love, Memory: A Great Biologist and His Quest for the Origins of Behavior*. New York: Knopf.

causa final del cambio prolongado en la fuerza global de las conexiones relevantes del circuito que producen un refuerzo prolongado en la respuesta de retirada de la aleta.

Estos estudios de *Aplysia* y la investigación relacionada sobre otros invertebrados como la mosca de la fruta (recuadro A), condujeron a varias generalizaciones acerca de los mecanismos neurales que subyacen a la plasticidad en el sistema nervioso adulto que presumiblemente se extienden a los mamíferos y otros vertebrados. Primero, la plasticidad conductual puede surgir con claridad de los cambios plásticos en la eficacia de la transmisión sináptica. Segundo, estas variaciones en la función sináptica pueden ser efectos a corto plazo que dependen de la modificación postraduccional de proteínas sinápticas existentes o cambios prolongados que requieren modificaciones en la expresión genética, la síntesis de proteínas nuevas y tal vez incluso el crecimiento de sinapsis nuevas (o la eliminación de las existentes). En las secciones siguientes se explora la evidencia para estas generalizaciones en los circuitos neuronales y las sinapsis del sistema nervioso maduro de los mamíferos.

Plasticidad sináptica a corto plazo en el sistema nervioso de los mamíferos

Los indicios de plasticidad sináptica en el sistema nervioso de los mamíferos son muchos; en realidad, probablemente sea seguro arribar a la conclusión de que *todas* las sinapsis químicas son capaces de sufrir cambios plásticos. Los mecanismos de la plasticidad sináptica en las sinapsis de los mamíferos, así como sus análogos en los invertebrados, se desarrollan en escalas temporales que varían desde milisegundos hasta días, semanas o más. Las formas de plasticidad a corto plazo –que duran minutos o menos– se estudiaron en máximo detalle en las sinapsis musculares periféricas, las mismas en las que se probó su validez para el conocimiento de los mecanismos básicos de la transmisión sináptica (cap. 5).

La activación repetida de la unión neuromuscular desencadena varios cambios que varían en dirección y duración (fig. 24-4). La **facilitación sináptica**, que es un aumento transitorio en la fuerza sináptica, se desarrolla cuando dos potenciales de acción o más invaden la terminación presináptica en íntima sucesión. La facilitación conduce a que se libere más neurotransmisor con cada potencial de acción sucesivo, lo que hace que aumente progresivamente el potencial de placa terminal postsináptico. Es más probable que la facilitación sináptica sea resultado de la elevación prolongada de los niveles presinápticos de calcio luego de la actividad sináptica. Si bien el ingreso de Ca^{2+} en la terminación presináptica se desarrolla en un milisegundo o dos después de la invasión de un potencial de acción (véase cap. 5), los mecanismos que retornan el Ca^{2+} hasta los niveles de reposo son mucho más lentos. Por lo tanto, cuando los potenciales de acción aparecen juntos tienden a aumentar el calcio dentro de la terminación y en consecuencia un potencial de acción presináptico ulterior libera más neurotransmisor. Una descarga de alta frecuencia de potenciales de acción presinápticos (denominado tétanos) puede conducir a una elevación incluso más prolongada de los niveles presinápticos de calcio, lo que produce otra forma de plasticidad sináptica denominada **potenciación postetánica (PPT)**. La PPT se demora en su inicio y en los casos típicos aumenta la liberación del neurotransmisor hasta algunos minutos después de que finalizó la sucesión de estímulos. La diferencia de duración distingue la PPT de la facilitación sináptica. También se cree que la PPT surge de procesos dependientes del calcio, que tal vez comprendan la activación de proteincinasas presinápticas, que aumentan la capacidad de los iones entrantes de calcio para desencadenar la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática.

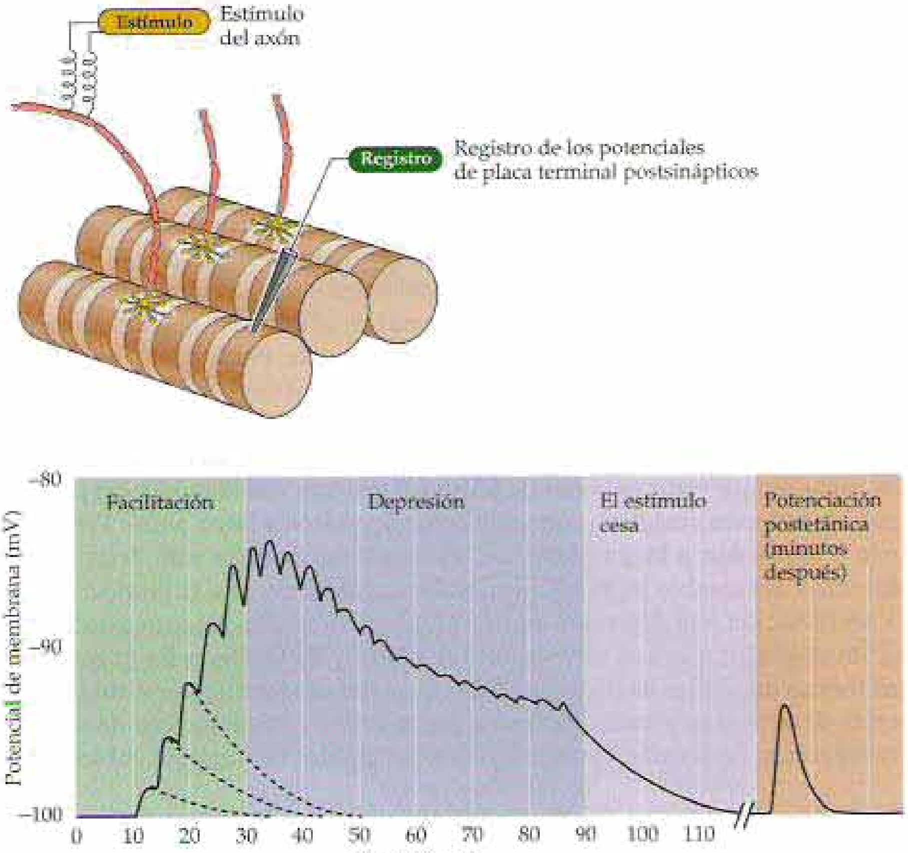


Fig. 24-4. Plasticidad a corto plazo en la sinapsis neuromuscular. Registro eléctrico de potenciales de placa terminal producidos en una fibra muscular por una sucesión de estímulos eléctricos aplicada en el nervio motor presináptico. La facilitación del potencial de placa terminal ocurre al comienzo del tren de estímulos y es seguida por la depresión del potencial de placa terminal. Una vez que finaliza la serie de estímulos, los potenciales de placa terminal son más grandes que antes. Este fenómeno se denomina potenciación postetánica. (Tomado de Katz, 1966.)

La transmisión sináptica también puede disminuirse luego de la actividad sináptica repetida. Esta **depresión sináptica** se desarrolla cuando se presentan muchos potenciales de acción presinápticos en rápida sucesión, y depende de la cantidad de neurotransmisor que se liberó (véase fig. 24-4). La depresión surge por la depleción progresiva del pool de vesículas sinápticas disponibles para la fusión en esta circunstancia. Durante la depresión sináptica, la fuerza de la sinapsis declina hasta que este pool puede recuperarse mediante los mecanismos involucrados en el reciclado de las vesículas sinápticas (véase cap. 5).

Durante la actividad sináptica repetida, estos distintos tipos de plasticidad pueden interactuar de formas complejas. Por ejemplo, en la sinapsis neuromuscular, la actividad repetida facilita primero la transmisión sináptica, y la depleción de las vesículas sinápticas permite entonces que domine la depresión y debilite la sinapsis (véase fig. 24-4). Una vez que finaliza la sucesión de estímulos, la invasión del terminal por otro potencial de acción produce un aumento de la liberación del neurotransmisor (o sea, potenciación postetánica). Estas formas de plasticidad a corto plazo se observan prácticamente en todas las sinapsis químicas y modifican de manera continua la fuerza sináptica. Por lo tanto, la eficacia de la transmisión de las sinapsis químicas cambia espectacularmente como consecuencia de la historia reciente de actividad sináptica.

Plasticidad sináptica a largo plazo en el sistema nervioso de los mamíferos

La facilitación, la depresión y la potenciación postetánica pueden modificar brevemente la transmisión sináptica. Aunque es probable que estos mecanismos sean responsables de muchos cambios breves en el circuito encefálico, no pueden proporcionar la base para las memorias u otras manifestaciones de plasticidad conductual que persisten durante semanas, meses o años. Como podría esperarse, muchas sinapsis en el sistema nervioso central de los mamíferos muestran formas duraderas de plasticidad sináptica que son sustratos plausibles para cambios más permanentes en el comportamiento. Debido a su duración, se cree que estas formas de plasticidad sináptica son las correlaciones celulares del aprendizaje y la memoria. Por lo tanto, se realizaron grandes esfuerzos por comprender cómo se generan.

Algunos patrones de actividad sináptica en el SNC producen un aumento prolongado en la fuerza sináptica conocido como **potenciación a largo plazo**, mientras que otros patrones de actividad generan una disminución prolongada de la fuerza sináptica, conocida como depresión a largo plazo. Potenciación y **depresión a largo plazo** son términos amplios que sólo describen la dirección del cambio en la eficacia sináptica; de hecho, en la producción de la potenciación o la depresión a largo plazo en diferentes sinapsis pueden estar involucrados diversos mecanismos celulares y moleculares En general, estas formas diferentes de plasticidad sináptica son producidas por distintas historias de actividad y están mediadas por diversos complementos de vías de transducción de señales intracelulares en las células nerviosas involucradas.

Potenciación a largo plazo de las sinapsis del hipocampo

La potenciación a largo plazo se estudió con mayor detalle en las sinapsis excitadoras del hipocampo del mamífero, un área del encéfalo en especial importante para la formación y la recuperación de algunas formas de memoria (véase cap. 30). En los seres humanos algunas imágenes funcionales muestran que el hipocampo se activa durante ciertos tipos de tareas de memoria, y que una lesión en el hipocampo conduce a una incapacidad para formar determinados tipos de memorias nuevas. En los roedores, las neuronas del hipocampo sólo disparan potenciales de acción cuando un animal está en ciertas localizaciones. Estas "células de lugar" parecen codificar las memorias espaciales, interpretación apoyada por la falta de eficiencia en las tareas de aprendizaje espacial en ratas con daño del hipocampo (véase fig. 30-7). Si bien muchas otras áreas encefálicas participan en el proceso complejo de la formación, el almacenamiento y la recuperación de las memorias, estas observaciones condujeron a muchos investigadores a estudiar la potenciación a largo plazo de las sinapsis del hipocampo.

La investigación sobre potenciación prolongada comenzó a fines de la década de 1960, cuando Terje Lomo y Timothy Bliss, quienes trabajaban en el laboratorio de Per Andersen en Oslo, Noruega, descubrieron que algunos segundos de estimulación eléctrica de alta frecuencia pueden aumentar la transmisión sináptica en el hipocampo del conejo durante días o incluso semanas. Sin embargo, más recientemente, los avances en la comprensión del mecanismo de la potenciación a largo plazo dependió mucho de estudios in vitro de cortes del hipocampo viviente. La disposición de las neuronas permite seccionar el hipocampo de tal modo que la mayor parte de los circuitos relevantes queden intactos. En estos preparados, los cuerpos celulares de las neuronas piramidales se ubican en una sola capa densamente empaquetada que se observa con facilidad (fig. 24-5). Esta capa está dividida en varias regiones distintas, las principales son CA1 y CA3. "CA" se refiere a *cornu Ammon*, que en latín significa cuerno de Amón, el cuerno de carnero que se asemeja a la forma del hipocampo. Las dendritas de las células piramidales en la re-

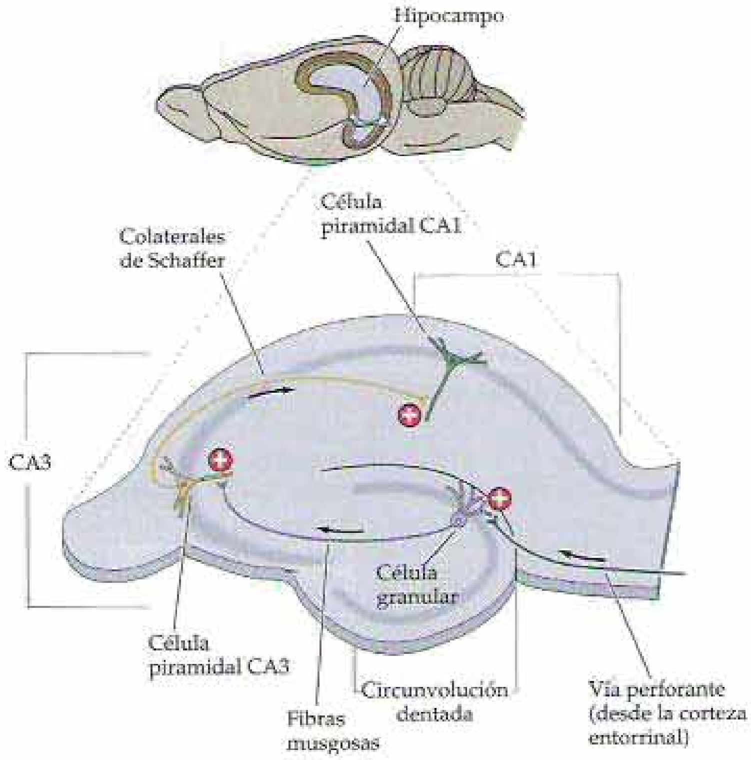


Fig. 24-5. Diagrama de un corte a través del hipocampo de un roedor que muestra las regiones y las vías excitadoras principales, y sus conexiones sinápticas. Se observó potenciación a largo plazo en cada una de las tres conexiones sinápticas que se muestran aquí.

gión CA1 forman una banda gruesa (el estrato radiado), donde reciben sinapsis de las colaterales de Schaffer, los axones de las células piramidales en la región CA3. Gran parte de la investigación sobre potenciación a largo plazo se concentró en las conexiones sinápticas entre las colaterales de Schaffer y las células piramidales CA1. La estimulación eléctrica de las colaterales de Schaffer genera potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) en las células CA1 postsinápticas (fig. 24-6A, B). Si se estimulan las colaterales de Schaffer sólo dos o tres veces por minuto, el tamaño del PPSE en las neuronas CA1 se mantiene constante. Sin embargo, una sucesión breve y de alta frecuencia de estímulos en los mismos axones produce potenciación a largo plazo, lo que se observa como un aumento prolongado en la amplitud de los PPSE (fig. 24-6C). La potenciación a largo plazo no sólo se desarrolla en las sinapsis excitadoras del hipocampo que se muestran en la figura 24-5, sino en muchas otras sinapsis en distintas regiones encefálicas, como la corteza, la amígdala y el cerebelo.

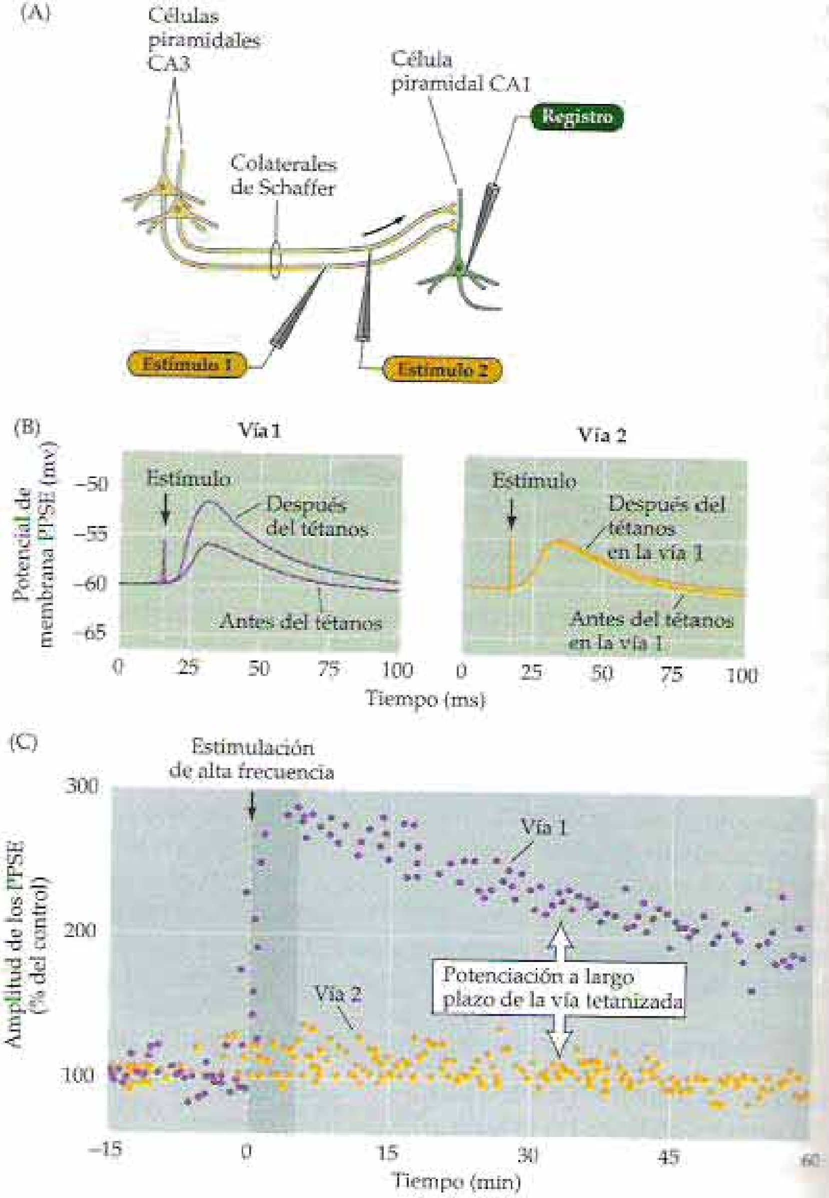


Fig. 24-6. Potenciación prolongada de las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1. **A.** Disposición para registrar la transmisión sináptica; cada uno de dos electrodos estimuladores (1 y 2) activa poblaciones separadas de colaterales de Schaffer, lo que proporciona así una prueba y un control para las vías sinápticas. **B.** *Izquierda*: respuestas sinápticas registradas en una neurona CA1 en respuesta a estímulos aislados de la vía sináptica 1, minutos antes y una hora después de una serie de estímulos de alta frecuencia. Esta sucesión de estímulos. El tren de estímulos de alta frecuencia aumenta el tamaño del PPSE evocado por un estímulo único. *Derecha*: las respuestas producidas por la estimulación de la vía sináptica 2, que no recibía estimulación de alta frecuencia, no se modificaron. **C.** Curso temporal de los cambios en la amplitud de los PPSE evocados por la estimulación de las vías 1 y 2. La estimulación de alta frecuencia de la vía 1 produce un refuerzo prolongado de los PPSE en esta vía (púrpura). Esta potenciación de la transmisión sináptica en la vía 1 persiste durante varias horas, mientras que la amplitud de los PPSE producidos por la vía 2 (naranja) se mantiene constante. (Tomado de Malinow y col., 1989.)

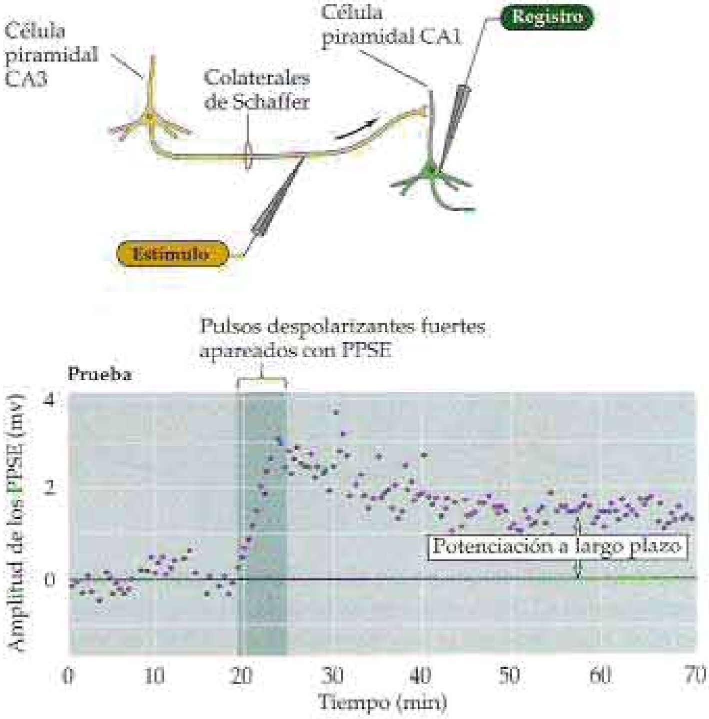


Fig. 24-7. El apareamiento de la actividad presináptica y postsináptica produce potenciación a largo plazo. Los estímulos únicos aplicados en las aferencias sinápticas de las colaterales de Schaffer evocan PPSE en la neurona CA1 postsináptica. Estos estímulos aislados no producen cambio alguno en la fuerza sináptica. Sin embargo, cuando se despolariza brevemente el potencial de membrana de la neurona CA1 (al aplicar pulsos de corriente a través del electrodo de registro) junto con los estímulos de las colaterales de Schaffer, hay un aumento persistente en los PPSE. (Tomado de Gustafsson y col., 1987.)

La potenciación a largo plazo de la sinapsis de la colateral de Schaffer muestra varias propiedades que la convierten en un mecanismo neural atractivo para el almacenamiento de información. Primero, la potenciación a largo plazo es *dependiente del estado*: el estado del potencial de membrana de la célula postsináptica determina si se desarrolla la potenciación a largo plazo o no (fig. 24-7). Si se aparea un estímulo único en las colaterales de Schaffer –lo que normalmente no produciría potenciación a largo plazo– con una despolarización fuerte de la célula CA1 postsináptica, las sinapsis de las colaterales de Schaffer activadas se potencian a largo plazo. El aumento sólo se desarrolla si las actividades apareadas de las células presináptica y postsináptica están estrechamente ligadas en tiempo, de modo que la despolarización postsináptica fuerte se desarrolla dentro de unos 100 ms de la liberación presináptica del transmisor. Recuérdese que un requerimiento para la activación coincidente de los elementos presináptico y postsináptico es el postulado central de las primeras teorías de Donald Hebb de los cambios sinápticos que subyacen al mantenimiento selectivo de conexiones neuronales (véase cap. 22).

La potenciación a largo plazo también muestra la propiedad de la *especificidad de las aferencias*: cuando la potenciación a largo plazo es inducida por la estimulación de una sinapsis, no se desarrolla en otras sinapsis inactivas que hacen contacto con la misma neurona (véase fig. 24-6). Por lo tanto, la potenciación a largo plazo está restringida a las sinapsis activadas y no a todas las sinapsis sobre una célula dada (fig. 24-8A). Esta característica de la potenciación a largo plazo es compatible con su participación en la formación de memorias (o al menos en el almacenamiento de información específica). Si la activación de un conjunto de sinapsis condujera a la potenciación de todas las otras sinapsis, incluso las inactivas, sería imposible reforzar selectivamente conjuntos particulares de aferencias, como presumiblemente es necesario para almacenar información específica.

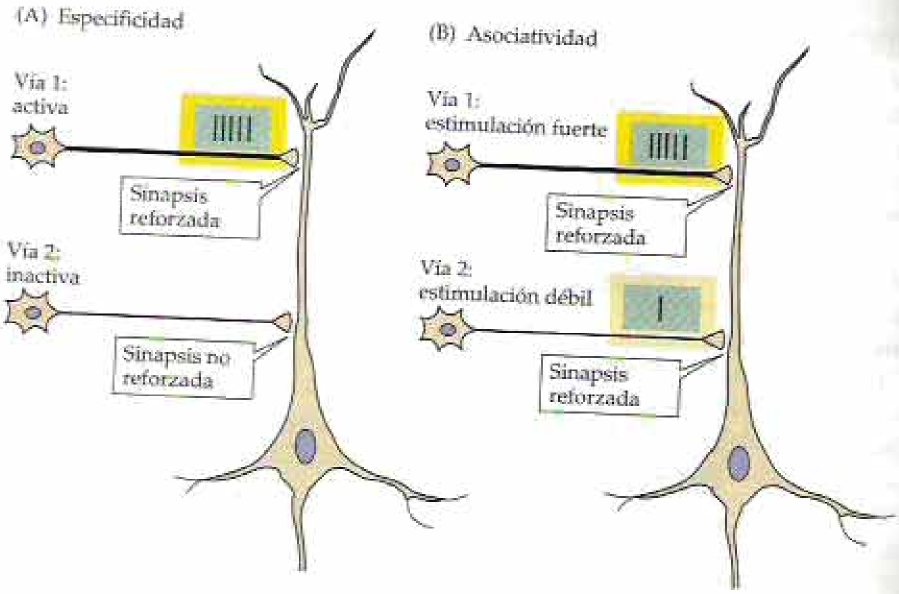


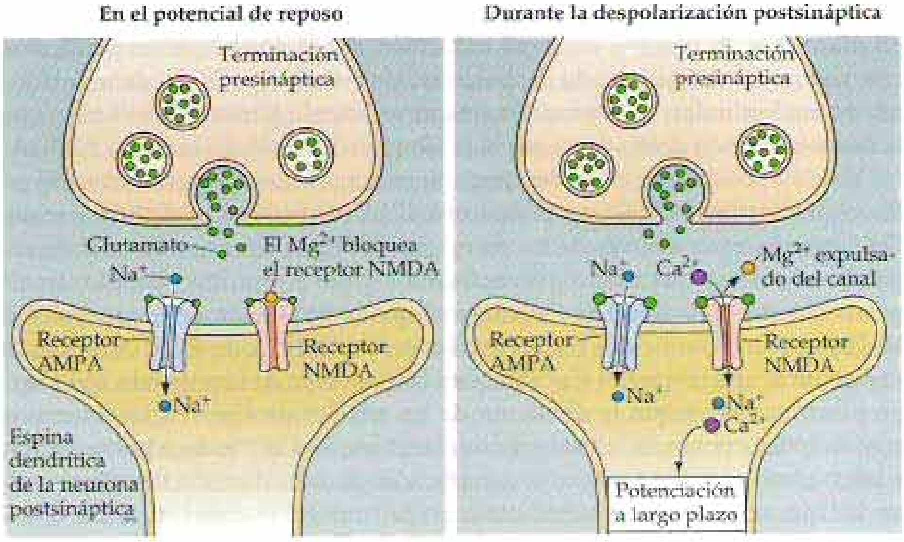
Fig. 24-8. Propiedades de la potenciación a largo plazo en una neurona piramidal CA1 que recibe aferencias sinápticas desde los dos conjuntos independientes de axones de colaterales de Schaffer. **A.** La actividad intensa inicia la potenciación a largo plazo en las sinapsis activas (vía 1) sin iniciar la potenciación a largo plazo en las sinapsis inactivas cercanas (vía 2). **B.** La estimulación débil de la vía 2 solamente no dispara la potenciación a largo plazo. Sin embargo, cuando se activa el mismo estímulo débil a la vía 2 asociado con una estimulación fuerte de la vía 1, se refuerzan ambos grupos de sinapsis.

Otra propiedad importante de la potenciación a largo plazo es la **asociatividad** (fig. 24-8B). Como mencionamos, la estimulación débil de una vía por sí sola no desencadenará la potenciación a largo plazo. Sin embargo, si se activa débilmente una vía al mismo tiempo que se activa con firmeza otra vecina, ambas se potencian a largo plazo. Este refuerzo selectivo de grupos de aferencias sinápticas activadas en conjunto a menudo se considera un análogo celular del condicionamiento asociativo o clásico. De forma más general, se espera la asociatividad en cualquier red de neuronas que conecta un conjunto de información con otro.

Si bien hay claramente una brecha entre comprender la potenciación a largo plazo de las sinapsis del hipocampo y entender el aprendizaje, la memoria u otros aspectos de la plasticidad conductual en los mamíferos, esta forma de plasticidad sináptica proporciona un mecanismo neural plausible para los cambios prolongados en parte del encéfalo que se sabe están involucrados en la formación de ciertos tipos de memoria.

Mecanismos moleculares que subyacen a la potenciación a largo plazo

A pesar de que la potenciación a largo plazo se descubrió hace más de 30 años, su base molecular no se comprendió bien hasta hace poco. Un adelanto clave en este esfuerzo se produjo a mediados de la década de 1980, cuando se descubrió que los antagonistas del tipo de receptor de glutamato NMDA prevenían la potenciación a largo plazo, pero no tenían efecto alguno sobre la respuesta sináptica evocada por la estimulación de baja frecuencia de las colaterales de Schaffer. Casi al mismo tiempo se observaron por primera vez las propiedades biofísicas singulares del receptor NMDA. Como se describió en el capítulo 6, el canal del receptor NMDA es permeable al Ca^{2+}, pero se bloquea por las concentraciones fisiológicas de Mg^{2+}. Esta propiedad proporciona un conocimiento crítico sobre el modo de inducción de la potenciación a largo plazo. Así, durante la transmisión sináptica de baja frecuencia, el glutamato liberado por las colaterales de Schaffer se une a receptores



En el potencial de reposo / **Durante la despolarización postsináptica**

Fig. 24-9. El canal del receptor NMDA sólo puede abrirse durante la despolarización de la neurona postsináptica desde su nivel de reposo normal. La despolarización expulsa Mg^{2+} desde el canal de NMDA, lo que permite que la corriente fluya en la célula postsináptica. Esto conduce a un ingreso de Ca^{2+} en la célula, que a su vez desencadena la potenciación a largo plazo. (Tomado de Nicoll y col., 1988.)

de glutamato tipos NMDA y AMPA/kainato. Aunque ambos tipos de receptores se unen al glutamato, si la neurona postsináptica se encuentra en su potencial de membrana de reposo normal, los canales de NMDA serán bloqueados por iones Mg^{2+} y no fluirá corriente alguna (fig. 24-9, izquierda). Dado que el bloqueo del canal de NMDA por el Mg^{2+} es dependiente del voltaje, la función de la sinapsis cambia mucho cuando se despolariza la célula postsináptica. Por lo tanto, las condiciones que inducen a la potenciación a largo plazo, como la estimulación a alta frecuencia (como en la fig. 24-6), producen una despolarización prolongada que conduce a que el Mg^{2+} se expulse del canal de NMDA (fig. 24-9, derecha). La eliminación del Mg^{2+} permite que el Ca^{2+} ingrese en la neurona postsináptica, y el aumento resultante en la concentración de Ca^{2+} en el interior de las espinas dendríticas de la célula postsináptica desencadena la potenciación a largo plazo (recuadro B). Por lo tanto, el receptor de NMDA se comporta como una puerta "y" molecular: el canal sólo se abre (para inducir potenciación a largo plazo) cuando el glutamato está unido a los receptores NMDA y la célula postsináptica se despolariza para aliviar el bloqueo por Mg^{2+} del canal de NMDA. Por lo tanto, el receptor NMDA puede detectar la coincidencia de dos acontecimientos.

Estas propiedades del receptor NMDA pueden explicar muchas de las características de la potenciación a largo plazo. La especificidad de potenciación a largo plazo (véase fig. 24-8A) se puede explicar porque los canales de NMDA sólo se abren en las aferencias sinápticas activas y al liberar glutamato, lo que limita así la potenciación a largo plazo a estos sitios. Con respecto a la asociatividad (véase fig. 24-8B), una aferencia débilmente estimulada libera glutamato, pero no puede despolarizar lo suficiente la célula postsináptica para aliviar el bloqueo de Mg^{2+}. Sin embargo, si las aferencias vecinas se estimulan firmemente, proporcionan la despolarización "asociativa" necesaria para aliviar el bloqueo. La dependencia de estado de la potenciación a largo plazo, que se observa como su inducción por el apareamiento de aferencias sinápticas débiles con la despolarización (véase fig. 24-7), debe funcionar de modo similar: las aferencias sinápticas liberan glutamato, mientras que la despolarización coincidente alivia el bloqueo de Mg^{2+} del receptor NMDA.

Varios tipos de observaciones permitieron confirmar que una elevación en la concentración de Ca^{2+} en la neurona CA1 postsináptica, debido a iones Ca^{2+} que ingresan a través de los receptores NMDA, sirve como señal de segundo mensajero que induce potenciación a largo plazo. Por ejemplo, en algunos estudios por imágenes se observó que la activación de los receptores NMDA produce aumentos en los niveles postsinápticos de Ca^{2+}. Además, la inyección de quelantes del Ca^{2+} bloquea la inducción de la potenciación a largo plazo, mientras que la elevación de los niveles de Ca^{2+} en las neuronas postsinápticas potencia la transmisión sináptica. El Ca^{2+} induce potenciación a largo plazo al activar cascadas complicadas de transducción de señales entre las que se incluyen proteincinasas en la neurona postsináptica. En la inducción de la potenciación a largo plazo se implicaron por lo menos dos proteincinasas activadas por Ca^{2+} (fig. 24-10): la proteincinasa Ca^{2+}/dependiente de calmodulina (CaMKII) y la proteincinasa C (PKC; véase cap. 7). La CaMKII parece desempeñar un papel especialmente importante: esta enzima es la proteína postsináptica más abundante en las sinapsis de las colaterales de Schaffer, y su inhibición farmacológica o su deleción genética impiden la potenciación a largo plazo. Las estructuras diana corriente abajo de estas ci-

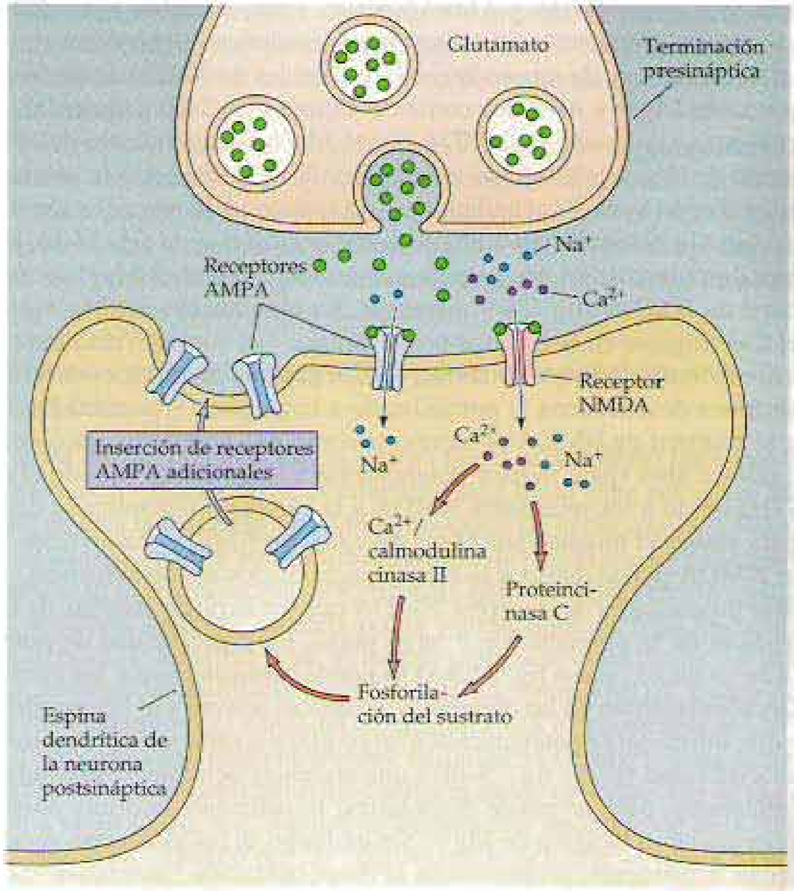

Glutamato
Terminación presináptica
Na^+
Receptores AMPA
Ca^{2+}
Receptor NMDA
Inserción de receptores AMPA adicionales
Na^+
Ca^{2+}
Na^+
Ca^{2+}/calmodulina cinasa II
Proteincinasa C
Fosforilación del sustrato
Espina dendrítica de la neurona postsináptica

Fig. 24-10. Mecanismos que subyacen a la potenciación a largo plazo. Durante la liberación de glutamato, el canal de NMDA sólo se abre si la célula postsináptica está suficientemente despolarizada. Los iones de Ca^{2+} que entran en la célula a través del canal activan proteincinasas postsinápticas. Estas cinasas pueden actuar de manera postsináptica para insertar receptores nuevos AMPA en la espina postsináptica, lo que aumenta así la sensibilidad al glutamato.

nasas no se conocen totalmente, pero al parecer compenden la clase AMPA de receptores de glutamato.

Algunos esfuerzos recientes permitieron aclarar los mecanismos responsables de la expresión de la potenciación a largo plazo, o sea, de qué modo ésta hace que las sinapsis estén fortalecidas durante períodos prolongados. La explicación más probable es que la potenciación a largo plazo se origina en cambios en la sensibilidad de la célula postsináptica al glutamato. En algunas observaciones recientes se indicó que las sinapsis excitadoras pueden regular dinámicamente sus receptores glutamatérgicos postsinápticos e incluso pueden agregar receptores AMPA nuevos a sinapsis "silenciosas" que no tenían receptores AMPA postsinápticos con anterioridad (recuadro C). Al parecer, la expresión o el mantenimiento de la potenciación a largo plazo se deben a esta inserción de receptores AMPA en la membrana postsináptica (por oposición a su "inducción", que depende de la actividad de los receptores NMDA). Por ejemplo, la actividad sináptica que induce potenciación a largo plazo puede producir respuestas postsinápticas mediadas por receptores AMPA en sinapsis silenciosas (fig. 24-11A). Esta inserción rápida de receptores AMPA nuevos también puede desarrollarse en sinapsis excitadoras "no silenciosas".

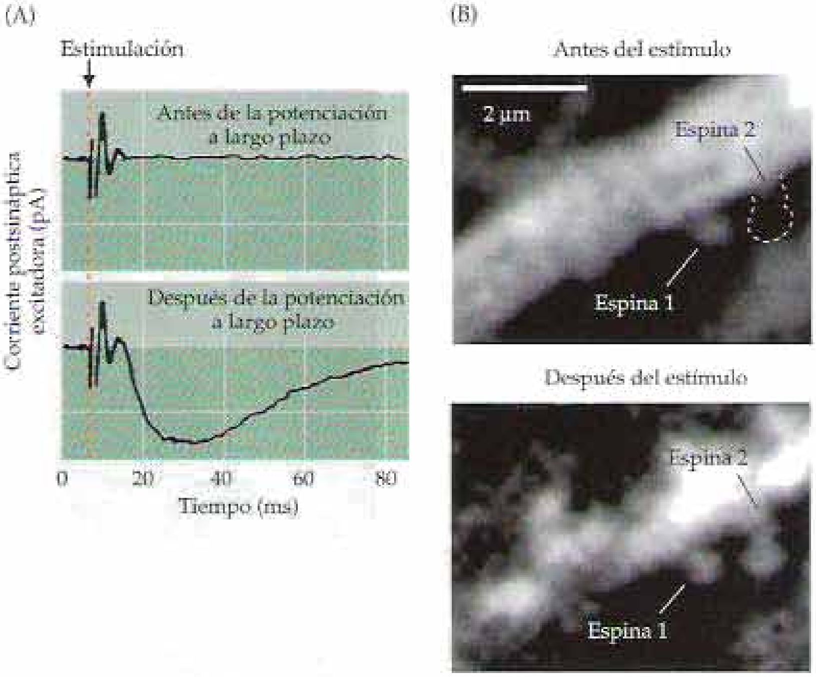


Fig.-24-11. Inserción de receptores AMPA postsinápticos durante la potenciación a largo plazo. **A.** La potenciación a largo plazo induce respuestas de los receptores AMPA en sinapsis silenciosas del hipocampo. Antes de inducir potenciación a largo plazo, no se producen corrientes postsinápticas excitadoras en –65 mV en esta sinapsis silenciosa (trazado superior). Después de inducir una potenciación a largo plazo, el mismo estímulo produce corrientes postsinápticas excitadoras que están mediadas por receptores AMPA (trazado inferior). **B.** Distribución de subunidades de receptores AMPA marcados con fluorescencia (GluR1) antes y 30 minutos después de un estímulo de alta frecuencia que puede inducir potenciación a largo plazo. Aunque los receptores AMPA de la espina 1 no cambiaron, hubo una entrega rápida de receptores AMPA en la espina 2 luego del estímulo. (A, tomado de Liao y col., 1995; B, tomado de Shi y col., 1999.)

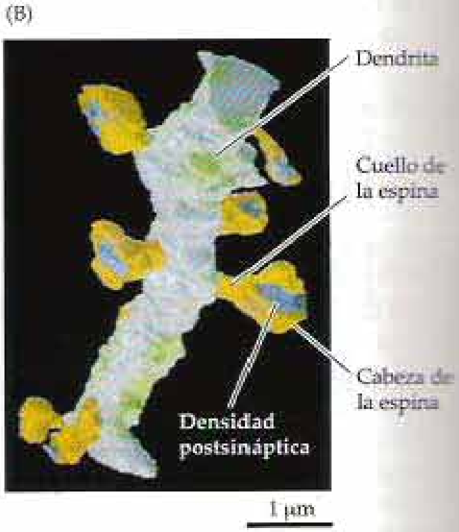
Recuadro B

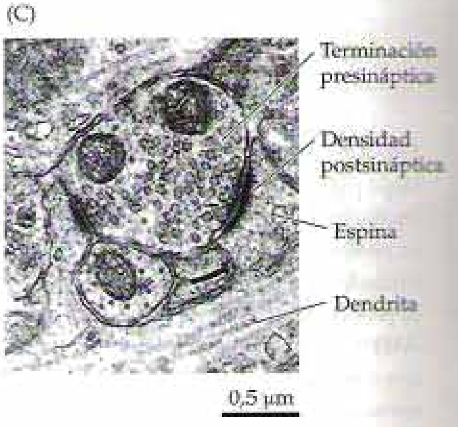
Espinas dendríticas

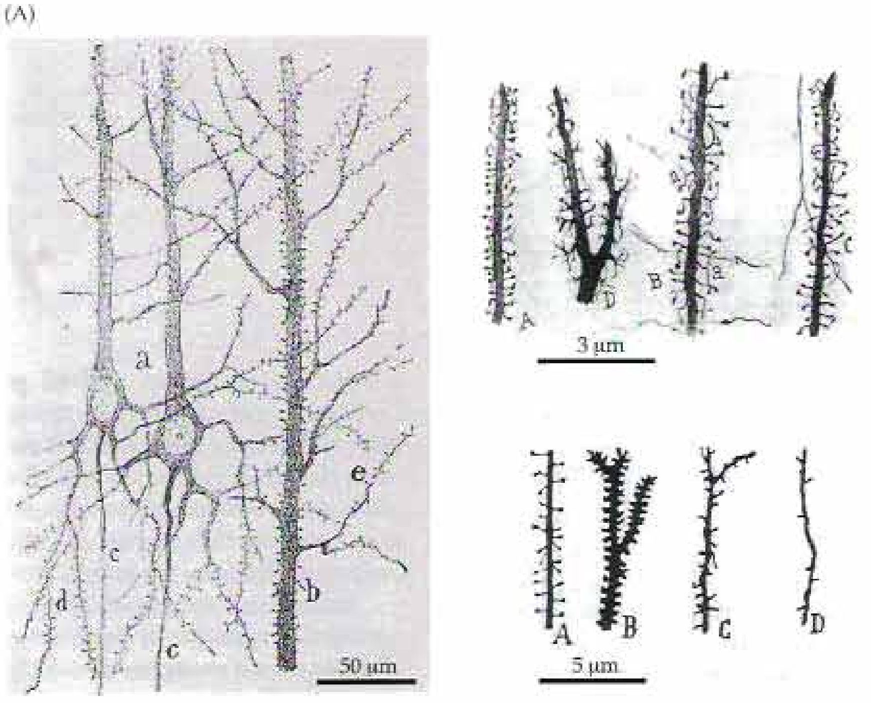
Muchas sinapsis del encéfalo comprenden protrusiones pequeñas desde ramas dendríticas conocidas como espinas (fig. A). Éstas se distinguen por la presencia de extremos globulares que se denominan cabezas de las espinas; cuando se presentan espinas, las sinapsis que inervan las dendritas se forman con estas cabezas. Las cabezas de las espinas están conectadas al tronco principal de las dendritas por nexos estrechos llamados cuellos (fig. B). Inmediatamente por debajo del sitio de contacto entre las terminaciones y las cabezas de las espinas hay estructuras intracelulares denominadas densidades postsinápticas (fig. C). La cantidad, el tamaño y la forma de las espinas dendríticas son muy variables y al menos en algunos casos pueden cambiar dinámicamente con el tiempo (véase fig. 24-14B).

Desde la primera descripción de estas estructuras por Santiago Ramón y Cajal a fines del siglo XIX, las espinas dendríticas fascinaron a generaciones de científicos en neurociencias, que inspiran muchas especulaciones acerca de su función. Una de las primeras conjeturas fue que el cuello estrecho de la espina aísla eléctricamente las sinapsis del resto de la neurona. Dado que el tamaño de los cuellos de las espinas puede cambiar, este mecanismo podría hacer que el efecto fisiológico de las sinapsis individuales varíe en el tiempo, lo que proporcionaría así un mecanismo celular para formas de plasticidad sináptica como la potenciación y la depresión a largo plazo. Sin embargo, algunas mediciones ulteriores de las propiedades de los cuellos de las espinas indican que estas estructuras serían relativamente ineficaces para atenuar el flujo de corriente eléctrica entre las cabezas de las espinas y las dendritas.

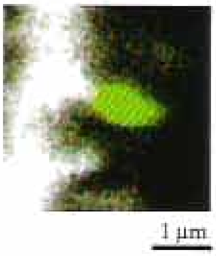
A. Dibujos clásicos de Cajal de las espinas dendríticas. Izquierda, dendritas de las neuronas piramidales corticales. Derecha, imágenes de mayor amplificación de varios tipos diferentes de espinas dendríticas. **B.** Reconstrucción por microscopio electrónico de alta resolución de una región pequeña de la dendrita de una neurona piramidal del hipocampo. **C.** Microfotografía electrónica de un corte transversal a través de una sinapsis excitadora. (A, tomado de DeFelipe y Jones, 1988; B, tomado de Harris, 1994; C, tomado de Kennedy, 2000).



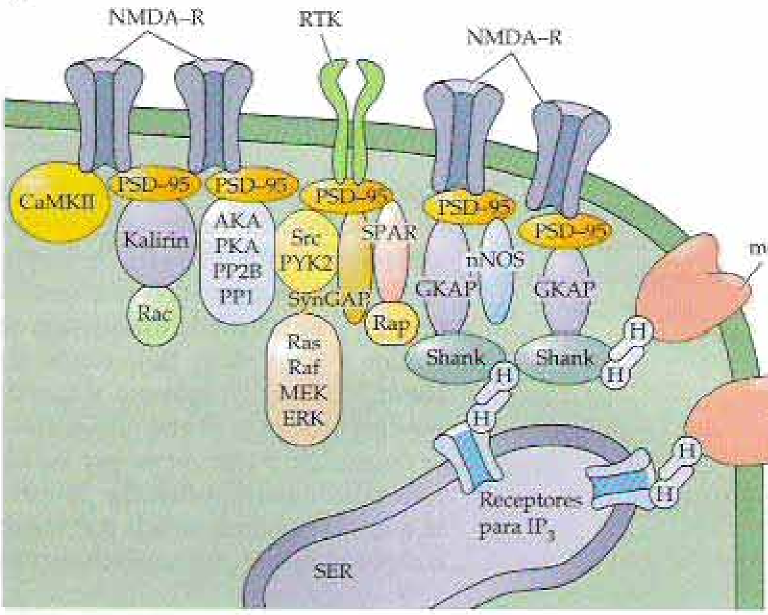




(D)



(E)



D. Señal de Ca^{2+} localizada (verde) producida en la espina de una neurona piramidal del hipocampo luego de la activación de una sinapsis glutamatérgica. **E.** Las densidades postsinápticas involucran docenas de moléculas de transducción de señales, como receptores de glutamato (NMDA-R; mGluR), receptores de tirosincinasa (RTK) y muchas moléculas de transducción de señales intracelulares, principalmente la proteincinasa CaMKII. (D, tomado de Sabatini y col., 2002; E, tomado de Sheng y Kim, 2002.)

Otra teoría –actualmente el concepto funcional más popular– postula que las espinas crean compartimientos bioquímicos. Esta idea se basa en la suposición de que el cuello de la espina podría prevenir la difusión de las señales bioquímicas desde la cabeza de la espina hasta el resto de la dendrita. Varias observaciones son consistentes con esta idea. Primero, varias mediciones muestran que el cuello de la espina sirve en realidad como barrera para la difusión, hace más lento el movimiento molecular por un factor de 100 o más. Segundo, las espinas se encuentran sólo en sinapsis excitadoras, donde se sabe que la transmisión sináptica genera muchas señales difusibles, principalmente el segundo mensajero Ca^{2+}. Por último, las imágenes con fluorescencia muestran que las señales sinápticas de Ca^{2+} en realidad pueden estar restringidas a las espinas dendríticas (fig. D).

No obstante, hay contraargumentos contra la hipótesis de que las espinas proporcionan compartimientos bioquímicos relativamente aislados. Por ejemplo, se sabe que otros segundos mensajeros, como IP_3, pueden difundirse fuera de la cabeza de la espina y dentro del tronco de la dendrita. Presumiblemente esta diferencia en la difusión se debe a que las señales de IP_3 duran más que las de Ca^{2+}, lo que permite que el IP_3 tenga el tiempo suficiente para superar la barrera contra la difusión del cuello de la espina. Otro punto relevante es que las señales de Ca^{2+} postsinápticas son altamente localizadas, aun en las sinapsis excitadoras que no tienen espinas. Por lo tanto, al menos en algunos casos, las espinas no son necesarias ni suficientes para localizar la señalización de segundos mensajeros sinápticos.

Una idea final y menos controvertida es que el propósito de las espinas es servir como reservorios donde se pueden concentrar proteínas de señalización, como estructuras diana moleculares corriente abajo de Ca^{2+} e IP_3. Según esta posibilidad, los receptores de glutamato están altamente concentrados sobre las cabezas de las espinas, y la densidad postsináptica comprende docenas de proteínas involucradas en la transducción de señales intracelulares (fig. E). De acuerdo con este punto de vista, la cabeza de la espina es el destino para estas moléculas de señalización durante la reunión de las sinapsis, y la estructura diana de los segundos mensajeros que se producen por la activación local de los receptores de glutamato. Si bien la función de las enzimas dendríticas aún es enigmática, Cajal indudablemente estaría encantado de la enorme atención que aún atraen estas pequeñas estructuras sinápticas, y el progreso real que se ha logrado para comprender las distintas cosas que son capaces de hacer.

Bibliografía

Goldberg, J. H., G. Tamas, D. Aronov y R. Yuste (2003) Calcium microdomains in aspiny dendrites. Neuron 40: 807-821.

Harris, K. M. (1994) Serial electron microscopy as an alternative or complement to confocal microscopy for the study of synapses and dendritic spines in the central nervous system. En *Three-Dimensional Confocal Microscopy: Volume Investigation of Biological Specimens*. New York: Academic Press.

Harris, K. M. y J. K. Stevens (1988) Dendritic spines of rat cerebellar Purkinje cells: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. J. Neurosci. 8: 4455-4469.

Kennedy, M. B. (2000) Signal-processing machines at the postsynaptic density. Science 290: 750-754.

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Espinas dendríticas

Miyata, M. y otros 9 (2000) Local calcium release in dendritic spines required for long-term synaptic depresión. Neuron 28: 233-244.

Nimchinsky, E. A., B. L. Sabatini y K. Svoboda (2002) Structure and function of dendritic spines. Annu. Rev. Physiol. 64: 313-353.

Sabatini, B. L., T. G. Oertner y K. Svoboda (2002) The life cycle of Ca^{2+} ions in dendritic spines. Neuron 33: 439-452.

Sheng, M. y M. J. Kim (2002) Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. Science 298: 776-780.

Yuste, R. y D. W. Tank (1996) Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal. Neuron 16: 701-706.

Además, se puede observar que los receptores AMPA marcados con fluorescencia se mueven en las sinapsis bajo condiciones que inducen potenciación a largo plazo (fig. 24-11B). Se esperaría que el agregado de estos receptores AMPA nuevos aumente la respuesta de la célula postsináptica al glutamato liberado, y fortalezca la transmisión sináptica mientras se mantiene la potenciación a largo plazo. Bajo ciertas circunstancias esta potenciación también puede producir un aumento sostenido en la capacidad de las terminaciones presinápticas para liberar glutamato. Dado que la potenciación a largo plazo se desencadena claramente por las acciones del Ca^{2+} en el interior de la neurona postsináptica (véase fig. 24-10), esta potenciación postsináptica requiere que una señal retrógrada (tal vez de NO) se propague desde la región presináptica hasta las terminaciones presinápticas).

Depresión sináptica a largo plazo

Si la potencia de las sinapsis simplemente siguiera en aumento como resultado de la potenciación a largo plazo, finalmente éstas alcanzarían cierto nivel de eficacia máxima, lo que haría difícil codificar información nueva. Por lo tanto, para convertir el reforzamiento sináptico en un mecanismo útil, otros procesos deben debilitar de manera selectiva conjuntos específicos de sinapsis. La depresión a largo plazo es uno de estos procesos. A fines de la década de 1970, se observó que se desarrollaba una depresión a largo plazo en las sinapsis entre las colaterales de Schaffer y las células piramidales CA1 en el hipocampo. Mientras la potenciación a largo plazo en estas sinapsis requiere una estimulación breve de alta frecuencia, la depresión a largo plazo se desarrolla cuando las colaterales de Schaffer se estimulan a baja frecuencia –aproximadamente 1 Hz– durante períodos prolongados (10-15 minutos). Este patrón de actividad disminuye el PPSE durante varias horas y, al igual que la potenciación a largo plazo, es específico de las sinapsis activadas (fig. 24-12A,B). Más aún, la depresión a largo plazo puede borrar el incremento en el tamaño de los PPSE debido a la potenciación a largo plazo y, por el contrario, esta última puede borrar la disminución en el tamaño de los PPSE debido a depresión a largo plazo. Esta complementariedad sugiere que la depresión y la potenciación a largo plazo afectan de forma reversible la eficiencia sináptica al actuar en un sitio común.

La potenciación y la depresión a largo plazo en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1 en realidad comparten varios elementos clave. Ambas necesi-

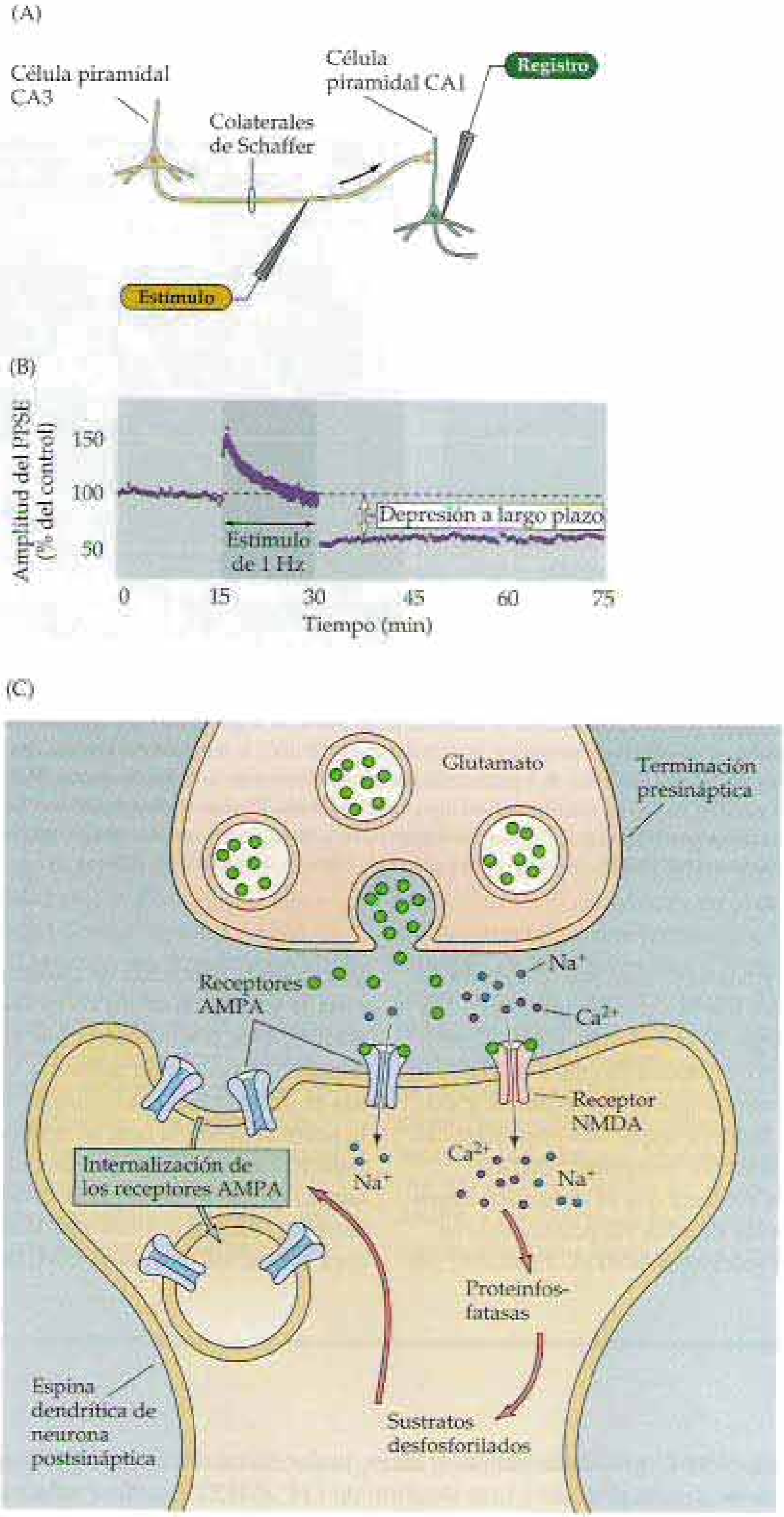

(A)
Célula piramidal CA3
Célula piramidal CA1
Registro
Colaterales de Schaffer
Estímulo
(B)
Amplitud del PPSE (% del control)
150
100
50
Depresión a largo plazo
Estímulo de 1 Hz
0
15
30
45
60
75
Tiempo (min)
(C)
Glutamato
Terminación presináptica
Na+
Receptores AMPA
Ca2+
Receptor NMDA
Internalización de los receptores AMPA
Na+
Ca2+
Na+
Proteinfosfatasas
Espina dendrítica de neurona postsináptica
Sustratos desfosforilados

Fig. 24-12. Depresión sináptica prolongada en el hipocampo. **A.** Procedimientos electrofisiológicos utilizados para controlar la transmisión en las sinapsis de las colaterales de Schaffer sobre neuronas piramidales CA1. **B.** La estimulación de baja frecuencia (1 por segundo) de los axones de las colaterales de Schaffer produce una depresión duradera de la transmisión sináptica. **C.** Mecanismos que subyacen a la depresión a largo plazo. Una elevación de baja amplitud en la concentración de Ca^{2+} en la neurona CA1 postsináptica activa las proteinfosfatasas postsinápticas, lo que produce internalización de los receptores AMPA postsinápticos, y disminuye así la sensibilidad al glutamato liberado desde las terminaciones de las colaterales de Schaffer. (B, tomado de Mulkey y col., 1993).

tan la activación de receptores de glutamato de tipo NMDA y la entrada resultante de Ca^{2+} en la célula postsináptica. El determinante principal para que se produzca una potenciación o una depresión a largo plazo parece ser la cantidad de Ca^{2+} en la célula postsináptica: los pequeños aumentos en el Ca^{2+} conducen a depresión, mientras que los grandes incrementos desencadenan

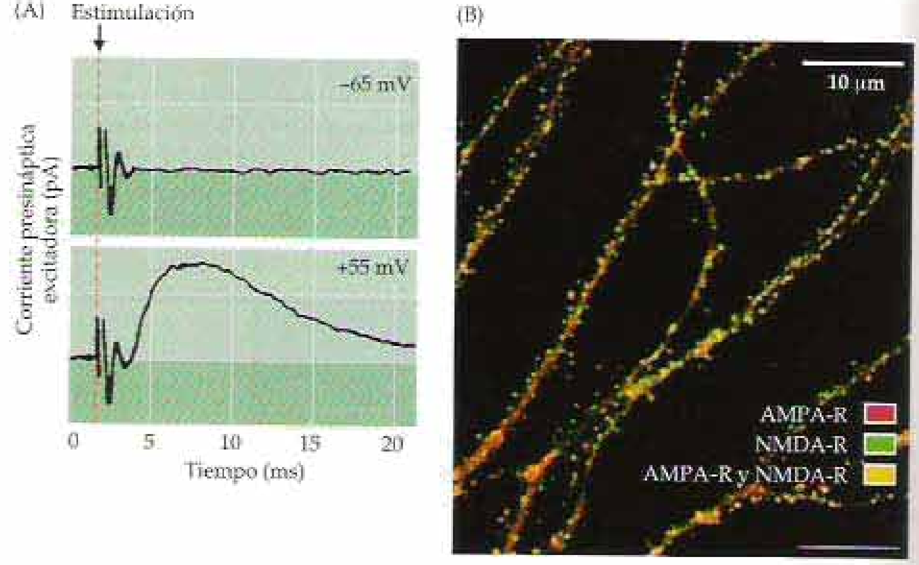
Recuadro C

Sinapsis silenciosas

En varias comunicaciones de observaciones recientes se indicó que los receptores glutamatérgicos postsinápticos están regulados dinámicamente en las sinapsis excitadoras. Los primeros conocimientos acerca de este proceso provinieron del hallazgo de que la estimulación de algunas sinapsis glutamatérgicas no genera señal eléctrica postsináptica alguna cuando la célula postsináptica se encuentra en su potencial de membrana de reposo normal (fig. A). Sin embargo, una vez que la célula postsináptica se despolariza, estas "sinapsis silenciosas" pueden transmitir respuestas eléctricas postsinápticas enérgicas. La posibilidad de que la transmisión en estas sinapsis se active o desactive en respuesta a la actividad postsináptica sugiere un medio interesante y simple de modificar los circuitos neurales.

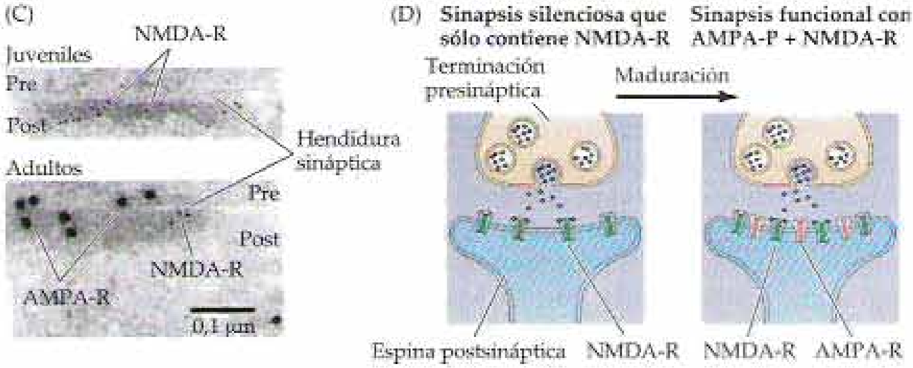
Las sinapsis silenciosas son especialmente frecuentes en el desarrollo y se hallaron en muchas regiones encefálicas, como el hipocampo, la corteza cerebral y la médula espinal. Evidentemente el silencio de estas sinapsis se debe al bloqueo dependiente del voltaje de receptores NMDA por el Mg^{2+} (véanse texto y cap. 6). En el potencial de membrana de reposo normal, la liberación presináptica de glutamato no evoca respuesta postsináptica alguna en estas sinapsis porque sus receptores de NMDA son bloqueados por Mg^{2+}. Sin embargo, la despolarización de la neurona postsináptica desplaza el Mg^{2+}, lo que permite que la liberación de glutamato induzca respuestas postsinápticas mediadas por receptores NMDA.

Es evidente que el glutamato liberado en las sinapsis silenciosas sólo se une a receptores NMDA. Entonces, ¿de qué modo la liberación de glutamato evita la activación de los receptores AMPA? Una posibilidad es que el glutamato liberado en las neuronas vecinas se difunda hasta las sinapsis sobre la neurona desde la cual se realiza el registro eléctrico. En este caso, el glutamato que se difunde puede estar presente en concentraciones suficientes para activar los receptores NMDA de



A. Evidencia electrofisiológica de sinapsis silenciosas. La estimulación de algunos axones no activa las sinapsis cuando la célula postsináptica se mantiene en un potencial negativo (-65 mV, trazado superior). Sin embargo, si las células postsinápticas se despolarizan (+55 mV), la estimulación produce una respuesta intensa (trazado inferior). **B.** Localización por inmunofluorescencia de los receptores NMDA (verdes) y AMPA (rojos) en una neurona del hipocampo cultivada. Muchas espinas dendríticas son positivas para receptores NMDA pero no para receptores AMPA, lo que indica que son sinapsis que sólo contienen receptores NMDA. (A, tomado de Liao y col., 1999; B, cortesía de M. Ehlers.)

potenciación. Como mencionamos antes, la potenciación a largo plazo se debe al menos parcialmente a la activación de la CaMKII, que fosforila las proteínas diana. La depresión a largo plazo, por su parte, parece ser resultado de la activación de fosfatasas dependientes del Ca^{2+} que separan los grupos fosfato de estas moléculas diana (véase cap. 7). Los indicios que apoyan esta idea son que los inhibidores de la fosfatasa previenen la depresión a largo plazo, pero no tienen efecto alguno sobre la potenciación a largo plazo. Los diferentes efectos del Ca^{2+} durante la depresión y la potenciación a largo plazo



C. Microscopio electrónico de sinapsis excitadoras en el estrato radiado CA1 del hipocampo de ratas de 10 días a 5 semanas de vida (adultas) con marcación doble para receptores AMPA y NMDA. Se señalan la terminación presináptica (pre) la hendidura sináptica y la espina postsináptica (post). Los receptores AMPA son abundantes en las sinapsis del adulto, pero están ausentes de la sinapsis de los más jóvenes. **D.** Diagrama de maduración de las sinapsis glutamatérgicas. En el desarrollo posnatal en fase temprana, muchas sinapsis excitadoras solo contienen receptores NMDA. A medida que las sinapsis maduran, se reclutan receptores AMPA. (C. tomado de Petralia y col., 1999.)

alta afinidad, pero no los receptores AMPA de baja afinidad. Una segunda posibilidad es que una sinapsis silenciosa tenga tanto receptores AMPA como NMDA, pero sus receptores AMPA sean de alguna forma no funcionales. Por último, algunas sinapsis excitadoras pueden tener sólo receptores NMDA. Se acumulan indicios en apoyo de la última explicación. Los más convincentes son los experimentos inmunocitoquímicos en los que se demostró la presencia de sinapsis excitadoras que sólo tienen receptores NMDA (puntos verdes en fig. B). Estas sinapsis que sólo presentan receptores NMDA son particularmente abundantes en el desarrollo posnatal en fase temprana y disminuyen en los adultos (fig. C). Por lo tanto, al menos algunas sinapsis silenciosas no constituyen una clase separada de sinapsis excitadoras que carecen de receptores AMPA, sino más bien un estadio temprano en la maduración continua de la sinapsis glutamatérgica (fig. D). Es evidente que los receptores AMPA y NMDA no se encuentran inextricablemente ligados a las sinapsis excitadoras, sino que constituyen la estructura diana por medio de mecanismos celulares independientes. Esta composición de los receptores de glutamato específica de la sinapsis implica mecanismos sofisticados para regular la localización de cada tipo de receptor. Algunos cambios dinámicos en el tráfico de receptores AMPA y NMDA pueden reforzar o debilitar la transmisión sináptica y son importantes en la potenciación y la depresión a largo plazo, así como en la maduración de las sinapsis glutamatérgicas.

Si bien las sinapsis silenciosas comenzaron a develar sus secretos, queda mucho por aprender acerca de su importancia fisiológica y los mecanismos moleculares que median el reclutamiento rápido o la eliminación de los receptores AMPA sinápticos.

Bibliografía

Gomperts, S. N., A. Rao, A. M. Craig, R. C. Malenka y R. A. Nicoll (1998) Postsynaptically silent synapses in single neuron cultures. Neuron 21: 1443-1451.

Liao, D., N. A. Hessler y R. Malinow (1995) Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP and CA1 region of hippocampal slice. Nature 375: 400-404.

Luscher, C., R. A. Nicoll, R. C. Malenka y D. Muller (2000) Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. Nature Neurosci. 3: 545-550.

Petralia, R. S. y otros 6 (1999) Selective acquisition of AMPA receptors over postnatal development suggests a molecular basis for silent synapses. Nature Neurosci. 2: 31-36.

pueden surgir de la activación selectiva de proteinfosfatasas y cinasas por los niveles bajos y altos del Ca^{2+}. Si bien todavía no se identificaron sustratos de la fosfatasa importantes para la depresión a largo plazo, es posible que ésta así como la potenciación a largo plazo fosforilen y desfosforilen el mismo conjunto de proteínas reguladoras para controlar la eficacia de la transmisión en la sinapsis colateral de Schaeffer-CA1. Al igual que la potenciación a largo plazo en esta sinapsis se asocia con la inserción de receptores AMPA, la depresión a largo plazo a menudo se asocia con una pérdida de receptores

AMPA sinápticos. Es probable que esta pérdida surja de la internalización de receptores AMPA en la célula postsináptica (fig. 24-12C), debido al mismo tipo de mecanismos de endocitosis dependientes de la clatrina importantes para el reciclado de las vesículas sinápticas en la terminación presináptica (véase cap. 5).

Se observa una forma algo diferente de depresión a largo plazo en el cerebelo (véase cap. 18). La depresión a largo plazo de las aferencias sinápticas sobre las células de Purkinje del cerebelo fue descrita inicialmente por Masao Ito y col. en Japón a comienzos de la década de 1980. Las neuronas de Purkinje del cerebelo reciben dos tipos distintos de aferencias excitadoras: fibras trepadoras y paralelas (fig. 24-13A; véase cap. 18). La depresión a largo plazo reduce la fuerza de la transmisión en la sinapsis de las fibras paralelas (fig. 24-13B) y recientemente se observó que disminuye también la transmisión en la sinapsis de las fibras trepadoras. Esta forma de depresión a largo plazo ha sido relacionada con el aprendizaje motor que media la coordinación, la adquisición y el almacenamiento de movimientos complejos en el interior del cerebelo. Si bien el papel de la depresión a largo plazo en el aprendizaje motor cerebeloso aún es controvertida, fue un sistema modelo útil para comprender los mecanismos celulares de la plasticidad sináptica a largo plazo.

La depresión cerebelosa a largo plazo es asociativa, ya que sólo se desarrolla cuando las fibras trepadoras y las fibras paralelas se activan al mismo tiempo (fig. 24-13C). La asociatividad se origina en las acciones combinadas de dos vías intracelulares distintas de transducción de señales activadas en la célula de Purkinje postsináptica debido a la actividad de las sinapsis en las fibras trepadoras y las fibras paralelas. En la primera vía, el glutamato liberado desde las terminaciones de las fibras paralelas se activa en dos tipos de receptores, los receptores de glutamato tipo AMPA y los metabotrópicos (véase cap. 7). La unión del glutamato al receptor AMPA conduce a la despolarización de la membrana, mientras que la fijación al receptor metabotrópico produce los segundos mensajeros trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (véase cap. 7). La segunda vía de transducción de señales, iniciada por la activación de las fibras trepadoras, produce un gran influjo de Ca^{2+} a través de los canales con puerta de voltaje y un incremento ulterior en la concentración intracelular de Ca^{2+}. Estos segundos mensajeros funcionan juntos para producir una elevación amplificada en la concentración intracelular de Ca^{2+}, debido a la liberación del Ca^{2+} desencadenada por IP3 y Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares sensibles a IP_3, y la activación sinérgica de PKC por Ca^{2+} y DAG (fig. 24-13D). Si bien aún no se determinaron las proteínas sustrato corriente abajo fosforiladas por la PKC, se sabe que el efecto neto es producir una internalización de los receptores AMPA por medio de la endocitosis dependiente de clatrina (fig. 24-13D). Esta pérdida de receptores AMPA disminuye la respuesta de la célula de Purkinje postsináptica a la liberación de glutamato desde las terminaciones presinápticas de las fibras paralelas. Por lo tanto, al contrario de lo que se observa con la depresión a largo plazo en el hipocampo, la depresión a largo plazo cerebelosa requiere la actividad de una proteincinasa, más que de una fosfatasa, y no involucra la entrada de Ca^{2+} a través del receptor de glutamato tipo NMDA (que no está presente en las células de Purkinje maduras). Sin embargo, el efecto neto es el mismo en ambos casos: la internalización de los receptores AMPA es un mecanismo frecuente para la reducción de la eficacia tanto de las sinapsis del hipocampo como de las del cerebelo durante la depresión a largo plazo.

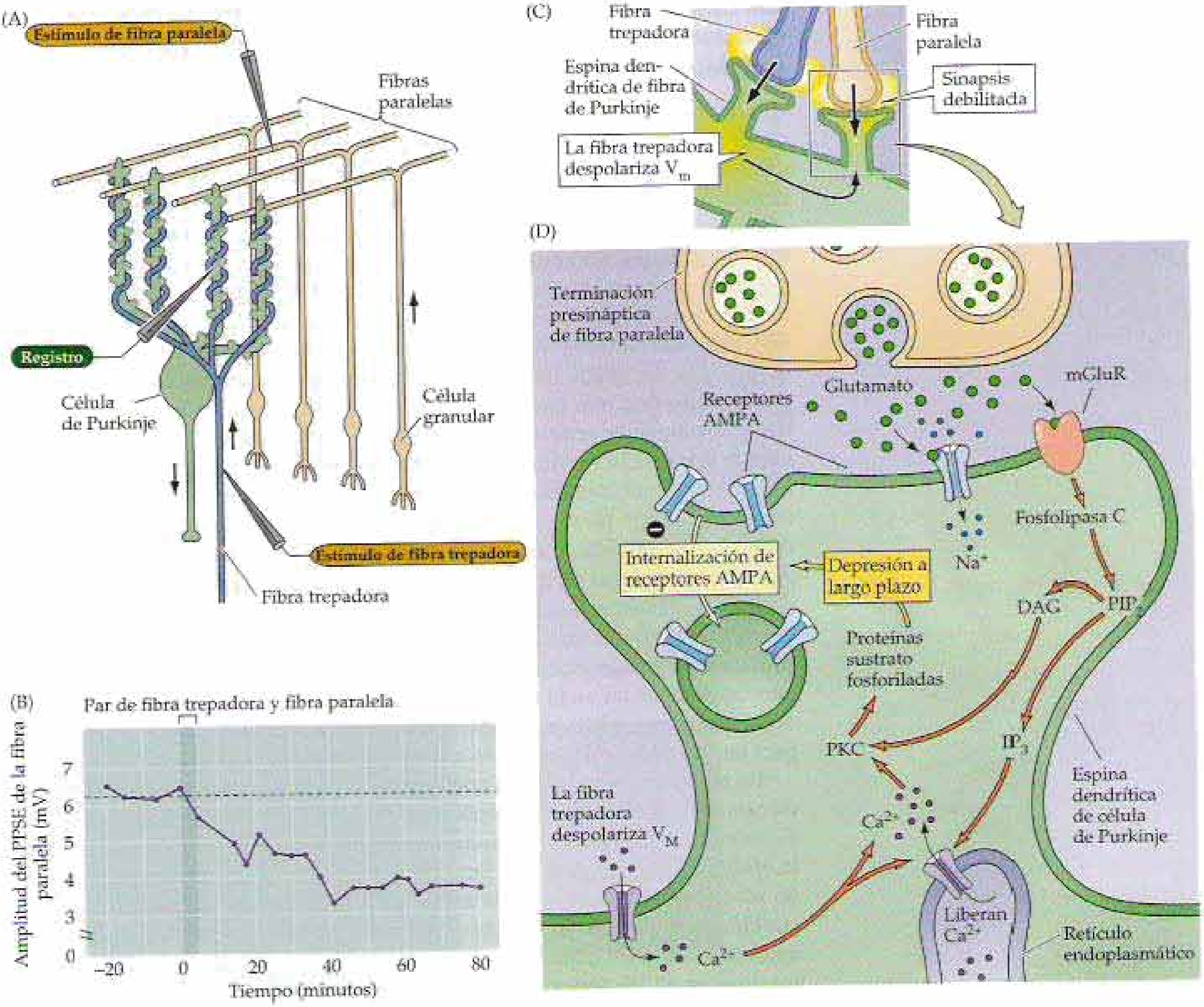

(A)
Estímulo de fibra paralela
Fibras paralelas
Registro
Célula de Purkinje
Célula granular
Estímulo de fibra trepadora
Fibra trepadora
(B)
Par de fibra trepadora y fibra paralela
Amplitud del PPSE de la fibra paralela (mV)
7
6
5
4
3
0
−20
0
20
40
60
80
Tiempo (minutos)
(C)
Fibra trepadora
Fibra paralela
Espina dendrítica de fibra de Purkinje
Sinapsis debilitada
La fibra trepadora despolariza V_m
(D)
Terminación presináptica de fibra paralela
Glutamato
mGluR
Receptores AMPA
Fosfolipasa C
Na^+
Internalización de receptores AMPA
Depresión a largo plazo
DAG
PIP_2
Proteínas sustrato fosforiladas
PKC
IP_3
Espina dendrítica de célula de Purkinje
La fibra trepadora despolariza V_M
Ca^{2+}
Liberan Ca^{2+}
Retículo endoplasmático
Ca^{2+}

Fig. 24-13. Depresión sináptica prolongada en el cerebelo. **A.** Preparación experimental. Se registraron las respuestas sinápticas desde células de Purkinje luego de la estimulación de fibras paralelas y fibras trepadoras. **B.** El apareamiento de la estimulación de las fibras trepadoras (FC) y las paralelas produce depresión a largo plazo que reduce los PPSE de las fibras paralelas. **C.** La depresión a largo plazo requiere la despolarización de la célula de Purkinje, producida por la activación de las fibras trepadoras y por señales generadas por las sinapsis activas de las fibras paralelas. **D.** Mecanismo subyacente a la depresión a largo plazo cerebelosa. El glutamato liberado por las fibras paralelas activa los receptores AMPA y los receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Este último acontecimiento produce dos segundos mensajeros, DAG e IP_3, que interactúan con el Ca^{2+} que ingresa cuando la actividad de las fibras trepadoras abre los canales del Ca^{2+} con puerta de voltaje. Esto conduce a la activación de PKC, que desencadena la internalización dependiente de clatrina de los receptores AMPA postsinápticos para debilitar la sinapsis en las fibras paralelas. (B, tomado de Sakurai, 1987.)

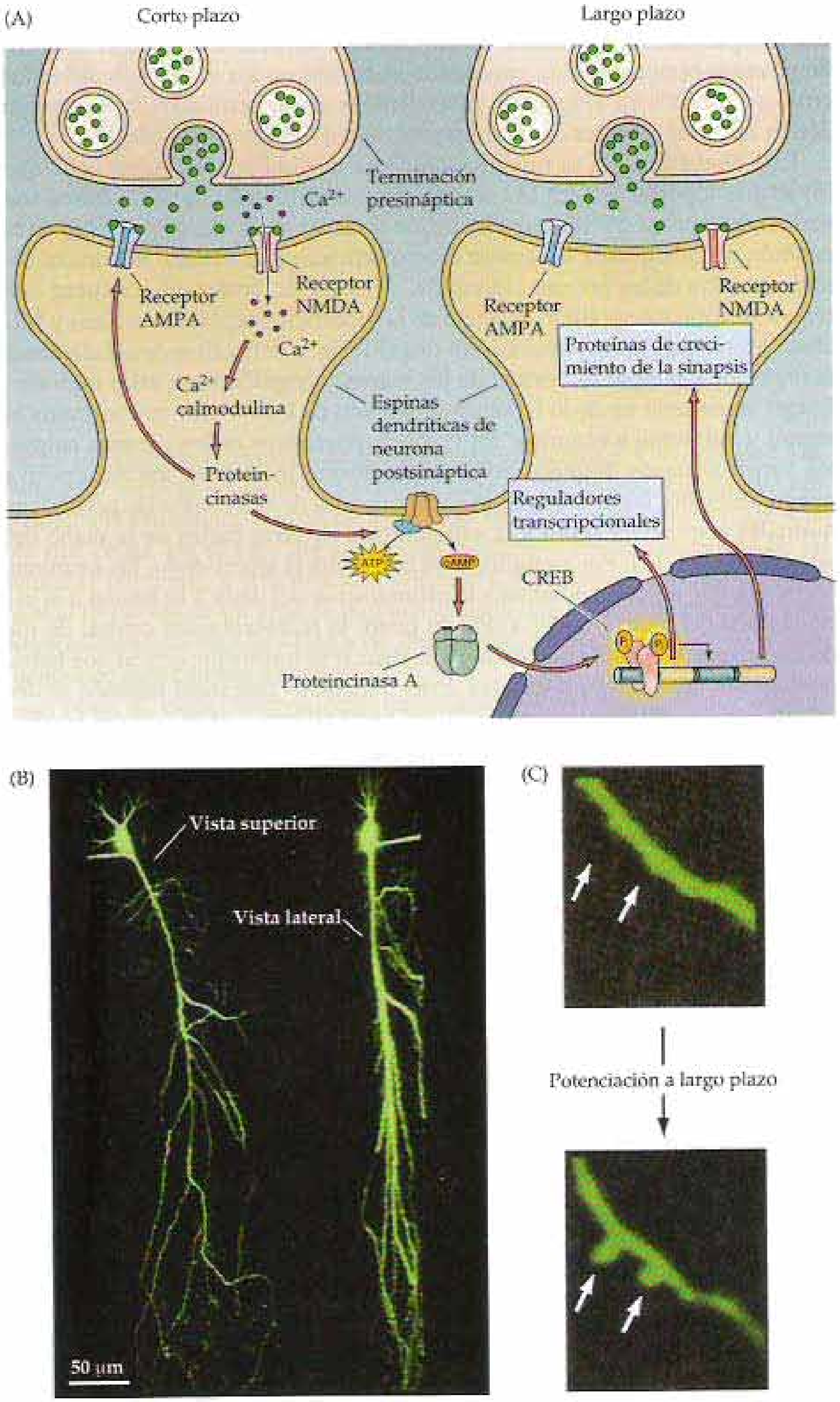
Los cambios en la expresión genética producen alteraciones duraderas en la función sináptica durante la potenciación y la depresión a largo plazo

La base inicial de las formas prolongadas de plasticidad sináptica en el SNC de los mamíferos, como la potenciación y la depresión a largo plazo, implica cambios postraduccionales que conducen a una alteración de la distribución o la densidad de los receptores AMPA postsinápticos. Sin embargo, en los estudios en *Aplysia* se observó que si bien una forma a corto plazo de plasticidad sináptica inducida por serotonina tiene un origen postraduccional, la forma a largo plazo requiere cambios en la expresión genética (véase fig. 24-4). Este principio también parece aplicarse a las formas duraderas de plasticidad sináptica en el SNC de los mamíferos. Si bien la potenciación a largo plazo del hipocampo tiene una fase temprana que involucra mecanismos postraduccionales, también presenta una fase más tardía que depende de los cambios en la expresión genética y la síntesis de proteínas nuevas. Así, el bloqueo de la síntesis de proteínas impide la potenciación a largo plazo medida varias horas después de un estímulo, pero no afecta la medida en los primeros momentos. Esta fase tardía de la potenciación a largo plazo se inicia por factores de transcripción como CREB, que estimula la expresión aun de otros reguladores transcripcionales (fig. 24-14A). Además, también hay indicios de que la cantidad y el tamaño de los contactos sinápticos aumentan durante la potenciación a largo plazo (fig. 24-14B,C). Por lo tanto, es probable que algunas de las proteínas recién sintetizadas durante la potenciación a largo plazo participen en la construcción de contactos sinápticos nuevos. Aunque no están claras las pruebas para los componentes tardíos de la depresión a largo plazo en el hipocampo, el CREB también puede ser necesario para una fase tardía de depresión a largo plazo en el cerebelo.

En resumen, la plasticidad conductual requiere cambios sinápticos dependientes de la actividad que conducen a modificaciones en las conexiones funcionales en el interior de los circuitos neurales y entre ellos. Estos cambios en la eficacia y la configuración local de la conectividad proporcionan una base no sólo para el aprendizaje, la memoria y otras formas de plasticidad, sino también para algunas patologías. Así, ciertos patrones anormales de actividad neuronal, como los que se observan en la epilepsia, pueden estimular cambios patológicos en las conexiones sinápticas que es factible que aumenten más la frecuencia y la gravedad de las crisis (recuadro D). A pesar de los adelantos sustanciales en el conocimiento de las bases celulares y moleculares de algunas formas de plasticidad, simplemente se desconoce el modo en que los cambios selectivos de la fuerza sináptica codifican las memorias u otras modificaciones conductuales complejas en el encéfalo de los mamíferos.

Fig. 24-14. Mecanismos responsables de los cambios prolongados en la transmisión sináptica durante la potenciación a largo plazo. **A.** El componente tardío de la potenciación a largo plazo se debe a la PKA que activa el regulador transcripcional CREB, que estimula la expresión de algunos genes que producen cambios prolongados en la actividad de PKA y la estructura de las sinapsis. **B, C.** Cambios estructurales asociados con la potenciación a largo plazo en el hipocampo. **B.** Se visualizaron las dendritas de una neurona piramidal CA1 que llena la célula con un colorante fluorescente. **C.** Se puede observar que aparecen espinas dendríticas nuevas (*flechas blancas*) aproximadamente 1 hora después de que un estímulo induce potenciación a largo plazo. La presencia de espinas nuevas plantea la posibilidad de que la potenciación a largo plazo pueda surgir, en parte, de la formación de sinapsis nuevas. (A, tomado de Squire y Kandel, 1999; B y C, tomados de Engert y Bonhoeffer, 1999.)

►


(A)
Corto plazo
Largo plazo
Terminación presináptica
Ca^{2+}
Receptor AMPA
Receptor NMDA
Ca^{2+}
Ca^{2+} calmodulina
Protein-cinasas
Espinas dendríticas de neurona postsináptica
Receptor AMPA
Receptor NMDA
Proteínas de creci-miento de la sinapsis
Reguladores transcripcionales
ATP
cAMP
CREB
P
P
Proteincinasa A
(B)
Vista superior
Vista lateral
50 µm
(C)
Potenciación a largo plazo

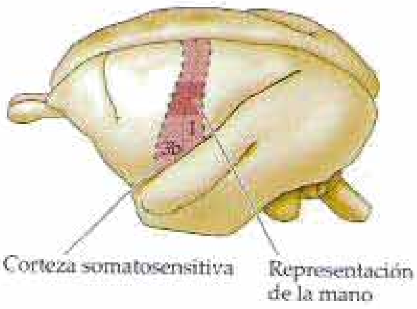
Plasticidad en la corteza cerebral del adulto

Además de estos estudios celulares y moleculares de la plasticidad sináptica, en la actualidad se sabe mucho sobre la plasticidad de los mapas corticales del adulto y las propiedades de campo receptivo de las neuronas corticales maduras. Hasta fines de la década de 1970 se aceptó que se generaba una reorganización importante de los circuitos corticales durante el desarrollo posnatal temprano. Esta conclusión se basaba en los indicios de períodos críticos descritos en el capítulo precedente, y en la permanencia relativa de déficit neurales después de un traumatismo del SNC en los adultos.

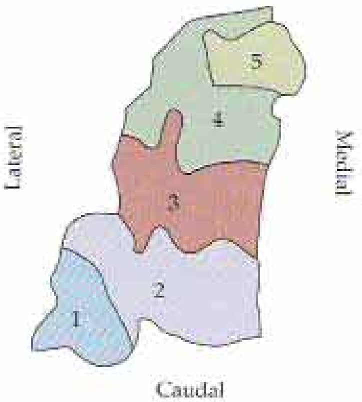
Este punto de vista se modificó en cierta medida por la evidencia de que los mapas topográficos en la corteza somatosensitiva de monos adultos son realmente capaces de una reorganización apreciable. Como se describió en el capítulo 8, cada una de las cuatro áreas corticales que definen la corteza somatosensitiva de los primates (áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann) contiene una representación topográfica completa de la superficie corporal. Jon Kaas y Michael Merzenich aprovecharon esta disposición y definieron detalladamente la organización espacial normal de los mapas topográficos en estas regiones. Luego amputaron un dedo (o seccionaron uno de los nervios que inervaba la mano) y volvieron a examinar los mapas topográficos en los mismos animales varias semanas después. Sorprendentemente la corteza somatosensitiva había cambiado: las neuronas corticales privadas de sus aferencias periféricas normales respondían ahora a la estimulación de otras partes de la mano del animal (fig. 24-15). Por ejemplo, si se amputaba el tercer dedo, las neuronas corticales que antes respondían a la estimulación del dedo 3 lo hacían a la estimulación del dedo 2 o del 4. Por lo tanto, la representación central de los dedos restantes se había ampliado para abarcar el territorio cortical que había perdido sus aferencias principales. Este "remapeo" funcional también se desarrolla en los núcleos somatosensitivos en el tálamo y el tronco del encéfalo; en realidad, algo de la reorganización de los circuitos corticales puede depender de esta plasticidad subcortical simultánea. Este tipo de adaptación del sistema somatosensitivo puede contribuir a la sensación alterada de los miembros fantasma luego de la amputación (véase recuadro D en cap. 9). En la actualidad se demostraron cambios plásticos similares en las cortezas visual, auditiva y motora, que sugieren que una propiedad general de la neocorteza madura es cierta capacidad de reorganizarse después de la privación periférica o de una lesión.

También se pueden desarrollar cambios apreciables en la representación cortical en respuesta a alteraciones más fisiológicas en la experiencia sensitiva o motora. Por ejemplo, si se entrena a un mono para utilizar un dedo específico para una tarea particular que se repite muchas veces, la representación funcional de ese dedo determinada mediante mapeo electrofisiológico se puede ampliar a expensas de los otros dedos (fig. 24-16). De hecho, se pueden detectar algunos cambios importantes en los campos receptivos de las neuronas somatosensitivas cuando se bloquea transitoriamente un nervio periférico mediante un anestésico local. La pérdida transitoria de aferencias sensitivas desde un área pequeña de piel induce una reorganización reversi-

(A) Encéfalo del mono lechuza



(B) Representación de la mano normal



(C) Representación de la mano 2 meses después de la amputación del dedo 3

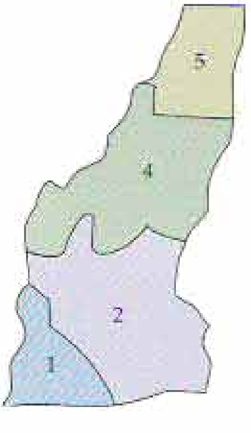


Fig. 24-15. Cambios funcionales en la corteza somatosensitiva de un mono lechuza luego de la amputación de un dedo. **A.** Diagrama de la corteza somatosensitiva en el mono lechuza, que muestra la localización aproximada de la representación de la mano. **B.** Representación de la mano en el animal antes de la amputación; los números corresponden a diferentes dedos. **C.** Mapa cortical determinado en el mismo animal dos meses después de la amputación del dedo 3. El mapa cambió sustancialmente; las neuronas en el área que correspondía antes a la estimulación del dedo 3 responden ahora a la estimulación de los dedos 2 y 4. (Tomado de Merzenich y col., 1984.)

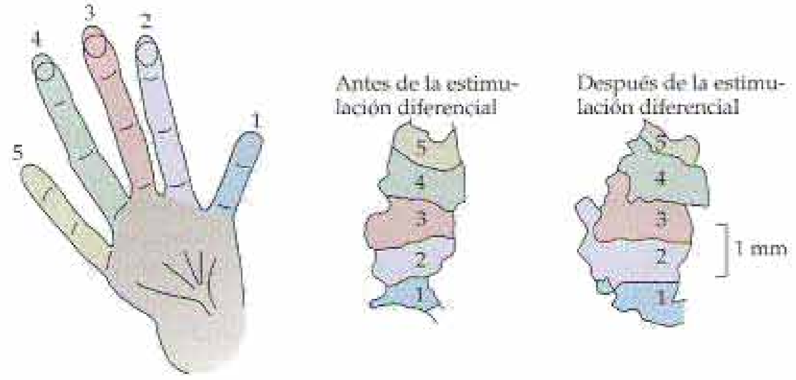

3
2
4
1
5
Antes de la estimulación diferencial
Después de la estimulación diferencial
5
4
3
2
1
1 mm

Fig. 24-16. Expansión funcional de una representación cortical por una tarea conductual repetitiva. Se entrenó a un mono lechuza en una tarea que exigía el empleo importante de los dedos 2, 3 y en ocasiones 4. Se muestra el mapa de los dedos en la corteza somatosensitiva primaria antes del entrenamiento. Después de varios meses de "práctica", una región más grande de la corteza contenía neuronas activadas por los dedos utilizados en la tarea. Obsérvese que las disposiciones específicas de las representaciones de los dedos son algo diferentes a las del mono que se muestra en la figura 24-14, lo que indica la variabilidad de la representación cortical en los animales particulares. (Tomado de Jenkins y col., 1990.)

ble de los campos receptivos de las neuronas corticales y subcorticales. Durante este período las neuronas adoptan campos receptivos nuevos que responden a la estimulación táctil de la piel que rodea la región anestesiada. Una vez que ceden los efectos del anestésico local, los campos receptivos de las neuronas corticales y subcorticales retornan a su tamaño habitual. La experiencia frecuente de un área de piel anestesiada que se percibe como desproporcionadamente grande –luego de una anestesia dental– puede ser consecuencia de este cambio transitorio.

A pesar de estas observaciones interesantes, se desconoce el mecanismo, el propósito y la importancia de la reorganización de los mapas sensitivos y motores que se desarrolla en la corteza adulta. Indudablemente, se pueden generar cambios limitados en los circuitos corticales del encéfalo adulto, aun cuando las características básicas de la organización cortical (como las columnas de dominancia ocular y la organización topográfica más amplia de las aferencias desde el tálamo) se mantengan fijas (véase cap. 23). Si fuera posible un grado mayor de plasticidad cortical, la recuperación de la lesión encefálica sería mucho más enérgica y eficaz de lo que se demostró en siglos de observación clínica. Dadas sus características rápidas y reversibles, es probable que la mayoría de estos cambios en la función cortical refleje alteraciones en la fuerza de las sinapsis ya presentes.

Recuperación de la lesión neural

Estas distintas observaciones sobre la plasticidad del adulto indican que la experiencia normal puede alterar la fuerza de las sinapsis existentes e incluso producir cierto remodelado local de las sinapsis y los circuitos. Un crecimiento y un remodelado más extensos son estimulados por la lesión del sistema nervioso. Sin embargo, como acabamos de señalar, este remodelado pocas veces conduce a la recuperación completa de la función perdida.

Una lesión traumática, la interrupción de la irrigación y las enfermedades degenerativas pueden dañar los axones en los nervios periféricos o los cuerpos de las células neuronales y las sinapsis en los circuitos más complejos del encéfalo y la médula espinal. Cuando se lesionan los nervios periféricos, los axones dañados se regeneran enérgicamente y pueden volver a crecer cruzando distancias de muchos centímetros. Bajo circunstancias favorables, estos axones regenerados también pueden restablecer conexiones sinápticas con sus estructuras diana en la periferia. Por el contrario, en los casos típicos los axones del SNC no se regeneran (fig. 24-17). Como resultado, el daño axó-

Recuadro D

Epilepsia: efecto de la actividad patológica sobre el circuito neural

La epilepsia es un trastorno encefálico caracterizado por crisis periódicas e impredecibles causadas por el disparo rítmico de grupos grandes de neuronas. Parece probable que la actividad anormal genere cambios plásticos en los circuitos corticales que son fundamentales para la patogenia de la enfermedad.

La importancia de la plasticidad neuronal en la epilepsia está indicada más claramente por un modelo animal de producción de crisis epilépticas denominado "kindling" (encendido). Para inducir el "kindling" se implanta un electrodo estimulante en el encéfalo, a menudo en la amígdala (un componente del sistema límbico que realiza y recibe conexiones con la corteza, el tálamo y otras estructuras límbicas, incluido el hipocampo; véase cap. 28). Al comienzo de este experimento, la estimulación eléctrica débil, en forma de una sucesión de pulsos eléctricos de baja amplitud, no tiene efecto discernible alguno sobre el comportamiento del animal o sobre el patrón de actividad eléctrica en el encéfalo (para estos estudios en los casos típicos se utilizaron ratas o ratones de laboratorio). A medida que esta estimulación débil se repite una vez al día durante varias semanas, comienza a producir indicaciones conductuales y eléctricas de crisis epilépticas. Al final del experimento el mismo estímulo débil que primero no tenía efecto alguno produce crisis epilépticas totalmente desarrolladas. Este fenómeno es en esencia permanente; aun después de un intervalo de un año, el mismo estímulo débil nuevamente desencadenará una crisis. Por lo tanto, la activación débil y repetitiva produce cambios prolongados en la excitabilidad del encéfalo que el tiempo no puede revertir. Por lo tanto, la palabra *kindling* es muy apropiada: un solo apareamiento puede iniciar un disparo devastador.

Los cambios en los patrones eléctricos de la actividad encefálica detectados en los animales con "kindling" se asemejan a los de la epilepsia humana. Las manifestaciones conductuales de las crisis epilépticas en los pacientes humanos varían desde contracciones leves en las extremidades hasta la pérdida de conciencia y las convulsiones incontrolables. Si bien muchas personas muy competentes fueron epilépticas (Alejandro el Grande, Julio César, Napoleón, Dostoievsky y Van Gogh, para nombrar algunos), las crisis de suficiente intensidad y frecuencia pueden interferir con muchos aspectos de la vida cotidiana. Además, las convulsiones incontrolables pueden conducir a excitotoxicidad (véase recuadro D; cap. 6). Está afectado hasta el 1% de la población, lo que convierte a la epilepsia en uno de los problemas neurológicos más frecuentes.

El pensamiento moderno acerca de las causas (y posibles curaciones) de la epilepsia se centró en el lugar donde se originan las crisis y los mecanismos que tornan hiperexcitable la región afectada. La mayor parte de las pruebas sugiere que las áreas pequeñas de la corteza cerebral (denominadas focos) proporcionan los desencadenantes para una crisis epiléptica que luego se propaga a otras regiones conectadas sinápticamente. Por ejemplo, una crisis que se origina en el área del pulgar de la corteza motora derecha será evidente al principio como un movimiento descontrolado del pulgar izquierdo que con ulterioridad se extiende a otros músculos más proximales de la extremidad, mientras que una crisis que se origina en la corteza de asociación visual del hemisferio derecho puede anunciarse por alucinaciones complejas en el campo visual izquierdo. Por lo tanto, las manifestaciones conductuales de la crisis proporcionan indicios importantes para el neurólogo que intenta determinar la región anómala de la corteza cerebral.

Las crisis epilépticas pueden producirse por distintos factores adquiridos o congénitos, incluidos el daño cortical por traumatismo, accidente cerebrovascular, neoplasias, disgenesias corticales congénitas (falta de crecimiento correcto de la corteza) y malformaciones vasculares congénitas. Una forma rara de la epilepsia, la encefalitis de Rasmussen, es una enfermedad autoinmune que se origina cuando el sistema inmune ataca el encéfalo, con agentes tanto humorales (o sea, anticuerpos) como celulares (linfocitos y macrófagos). Algunas formas de epilepsia son hereditarias y se ha demostrado que más de una docena de genes distintos subyace a tipos inusuales de epilepsia. Sin embargo, la mayoría de las formas de epilepsia familiar (como la epilepsia mioclónica juvenil y el pequeño mal) son causados por la herencia simultánea de más de un gen mutante.

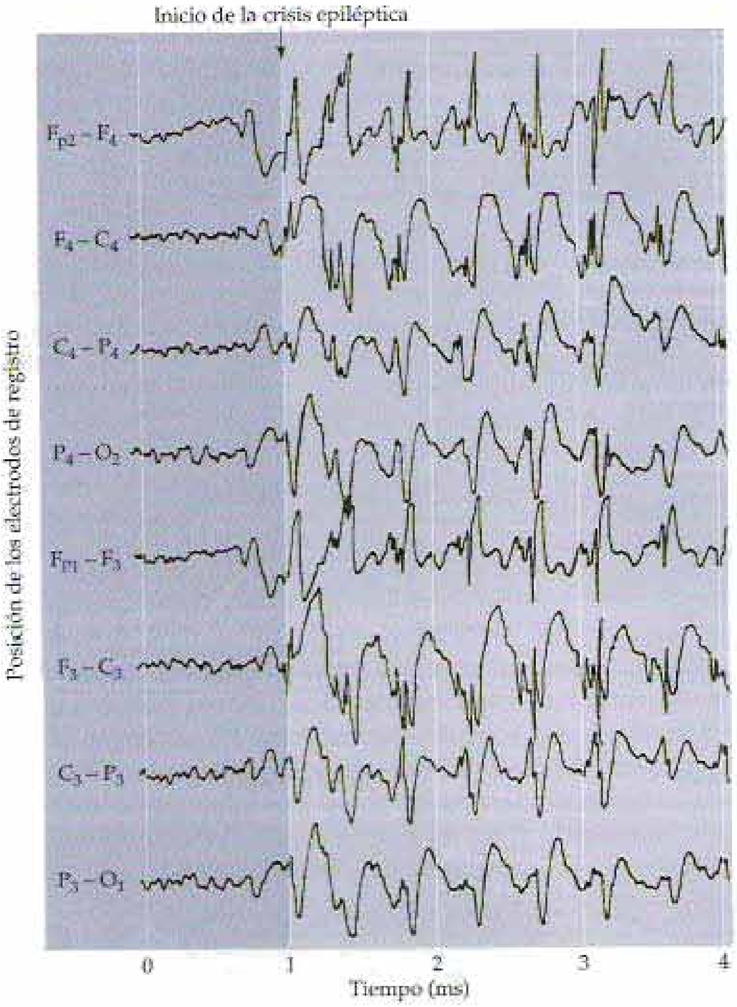
No hay prevención eficaz ni curación para la epilepsia. Los tratamientos farmacológicos que inhiben con éxito las crisis epilépticas se basan en dos estrategias generales. Un enfoque es aumentar la función de las sinapsis inhibidoras que utilizan el neurotransmisor GABA; el otro es limitar el disparo de potenciales de acción al actuar sobre los canales del Na^+ con puerta de voltaje. Las medicaciones anticomiciales que más se utilizan son carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (Dilantin®) y ácido valproico. Estos agentes, que se deben ingerir a diario, inhiben con éxito las crisis epilépticas en el 60-70% de los pacientes. En una pequeña fracción de casos es posible escindir quirúrgicamente la región epileptógena. En situaciones extremas los médicos recurren al corte del cuerpo calloso para impedir la propagación de las crisis (la mayoría de los individuos con "encéfalo dividido" descritos en el capítulo 26 eran pacientes con epilepsia intratable). Una de las razones principales para controlar la actividad epiléptica es prevenir los cambios plásticos más permanentes que resultarían como consecuencia de la actividad neural anormal y excesiva.

Bibliografía

Scheffer, I. E. y S. F. Berkovic (2003) The genetics of human epilepsy. Trends Pharm. Sci. 24: 428-433.

Engel, J. (h.) y T. A. Pedley (1997) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

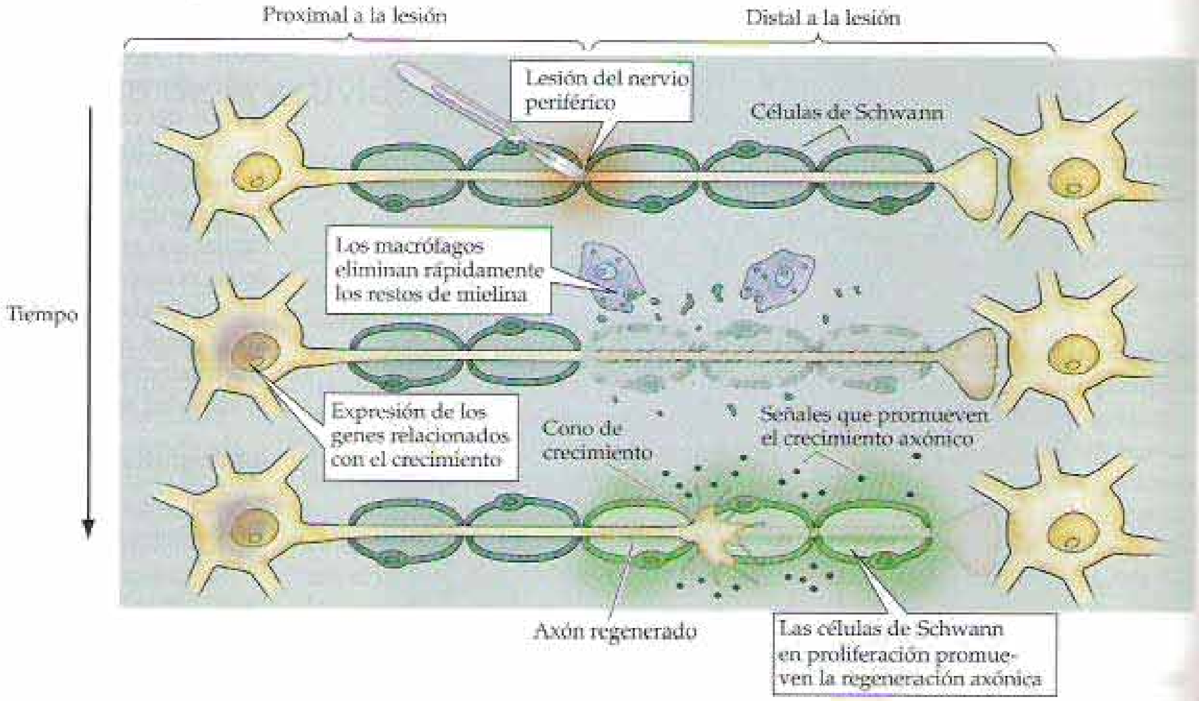
McNamara, J. O. (1999) Emerging insights into the genesis of epilepsy. Nature 399: A15-A22.

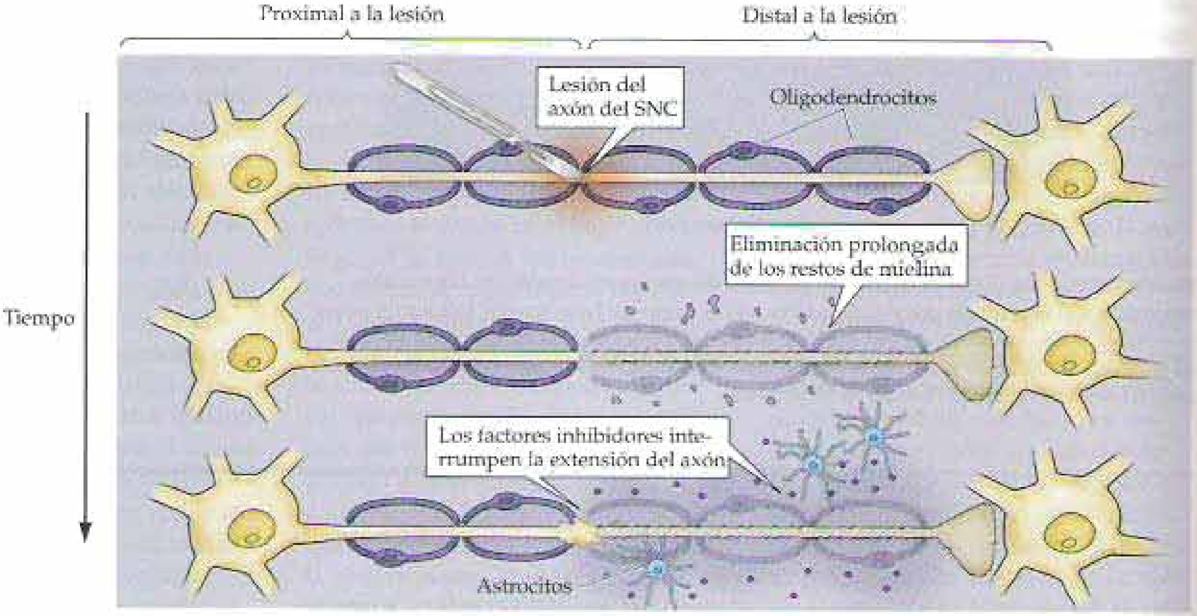


Electroencefalograma (EEG) de un paciente registrado durante una crisis epiléptica. Los trazados muestran la actividad rítmica que persistió mucho más de lo que duró este registro. Este patrón anómalo refleja el disparo sincrónico de gran cantidad de neuronas corticales. (Las designaciones son distintas posiciones de los electrodos sobre la cabeza; véase recuadro C, cap. 27, para información adicional sobre los registros del EEG.) (Tomado de Dyro, 1989.)

nico de la retina, la médula espinal o el resto del encéfalo conduce a una ceguera permanente, parálisis y otras discapacidades. ¿Qué explica entonces esta diferencia en la regeneración de los nervios periféricos en comparación con la regeneración axónica en el encéfalo o la médula espinal?

La regeneración exitosa de los nervios periféricos depende de dos condiciones críticas. En primer lugar, la neurona lesionada debe responder a la interrupción del axón iniciando un programa de expresión genética que pueda sostener la elongación del axón. Muchos de los genes involucrados en la proliferación de axones en distancias comparativamente cortas durante el desarrollo embrionario (véase cap. 23) no suelen expresarse en las neuronas adul-


(A) Sistema nervioso periférico
Proximal a la lesión
Distal a la lesión
Lesión del nervio periférico
Células de Schwann
Tiempo
Los macrófagos eliminan rápidamente los restos de mielina
Expresión de los genes relacionados con el crecimiento
Cono de crecimiento
Señales que promueven el crecimiento axónico
Axón regenerado
Las células de Schwann en proliferación promueven la regeneración axónica


(B) Sistema nervioso central
Proximal a la lesión
Distal a la lesión
Lesión del axón del SNC
Oligodendrocitos
Tiempo
Eliminación prolongada de los restos de mielina
Los factores inhibidores interrumpen la extensión del axón
Astrocitos

tas. La interrupción de los axones reactiva la expresión de algunos de estos genes en el sistema nervioso periférico, pero no en el SNC del adulto. Los axones dañados en los tractos largos del encéfalo o la médula espinal, sobre todo en sitios alejados de sus cuerpos celulares, pocas veces vuelven a expresar estos genes. En segundo lugar, una vez que una neurona dañada inicia un programa genético que puede apoyar el nuevo crecimiento del axón, los co-

◀ **Fig. 24-17.** Diferentes respuestas a la lesión en los sistemas nerviosos periférico (**A**) y central (**B**). El daño de un nervio periférico conduce a una serie de respuestas celulares, que se denominan en conjunto degeneración walleriana (en honor a Augustus Waller, médico inglés del siglo XIX, quien describió por primera vez estos fenómenos). *Distales* al sitio de la lesión, los axones desconectados de sus cuerpos celulares se degeneran y los macrófagos invasores eliminan los restos celulares. Las células de Schwann, que antes envainaban a los axones, proliferan, se alinean para formar conjuntos longitudinales y aumentan su producción de factores neurotróficos que pueden promover la regeneración axónica. Las superficies de las células de Schwann y la matriz extracelular también proporcionan un sustrato favorable para la extensión de los axones en regeneración. En el SNC, la eliminación de los restos de mielina es relativamente lenta, y las membranas de mielina producen moléculas inhibidoras que pueden bloquear el crecimiento axónico (véase cap. 23). Los astrocitos en el sitio de la lesión también interfieren con la regeneración. *Proximales* a la lesión, los cuerpos celulares de las neuronas reaccionan a la lesión del nervio periférico inducen la expresión de genes relacionados con el crecimiento, como los correspondientes a los componentes principales de los conos de crecimiento axónicos. Sin embargo, luego de la lesión del SNC, las neuronas típicamente no pueden activar estos genes asociados con el crecimiento.

nos de crecimiento emergentes deben encontrar un medio ambiente que pueda apoyar y guiar los axones que crecen de nuevo. En los nervios periféricos el daño o la degeneración desencadenan cambios que producen un entorno favorable para la elongación del axón. Las células de Schwann y otras células no neuronales responden a la lesión del axón con la elaboración de moléculas de adhesión celular, componentes de la matriz extracelular y un conjunto de neurotrofinas y otras señales que promueven el crecimiento del axón (véase cap. 22). Es igualmente importante indicar que los nervios periféricos dañados son invadidos por macrófagos que eliminan rápidamente fragmentos de los axones en degeneración y mielina que, de otro modo, podrían limitar el crecimiento de los axones en regeneración.

Por el contrario, el daño de los tractos axónicos en el SNC adulto desencadena un conjunto muy diferente de cambios. Primero, las distancias relativas para el crecimiento axónico son mucho más largas de lo que eran en el encéfalo y la médula espinal en desarrollo. Además, a medida que se degradan los axones y sus vainas de mielina, los remanentes no se eliminan eficientemente y pueden persistir durante muchas semanas, lo que plantea un impedimento sustancial para la regeneración. Esta inhibición parece reflejar la actividad de las señales inhibidoras producidas por la glía y otras células en el sitio de la lesión, como una proteína denominada Nogo que bloquea la extensión de los axones al interactuar con los conos de crecimiento que avanzan (véase cap. 22). Nogo es producida en mayor medida por los oligodendrocitos, la glía que normalmente forma las vainas de mielina alrededor de los axones del SNC. Las contribuciones de Nogo a la regeneración axónica aún son poco claras. El bloqueo de su función con anticuerpos específicos puede aumentar el crecimiento de los axones en el SNC lesionado maduro; sin embargo, la inactivación genética de Nogo (o su receptor) en ratones no produce un aumento importante de la regeneración axónica en el SNC luego de la lesión.

Para empeorar las cosas, los astrocitos que reaccionan a la lesión del SNC expresan inhibidores adicionales de la extensión axónica y las citocinas liberadas por la microglia o los macrófagos como parte de la respuesta inflamatoria a la lesión también disminuyen el crecimiento del axón. En consecuencia, aun cuando una neurona central inicia un programa genético para la regeneración, los conos de crecimiento que emergen del sitio de una lesión en el SNC adulto encuentran un conjunto de circunstancias que impiden el crecimiento continuo y el restablecimiento de las conexiones.

Las contribuciones de la capacidad intrínseca para el crecimiento en las neuronas del SNC maduro versus el medio ambiente axónico local en la regeneración del SNC fueron exploradas en detalle por Albert Aguayo y col. en la McGill University en la década de 1980. Estos autores injertaron segmentos de nervio periférico en sitios del SNC, como nervio óptico, médula espinal u otras localizaciones, y luego determinaron si las neuronas podían regenerar axones a través de los injertos periféricos. Sus estudios mostraron que al menos algunos axones del SNC pueden aprovechar el entorno de crecimiento de mayor soporte del nervio periférico, que regeneran sobre distancias de muchos centímetros y en algunos casos restablecen conexiones sinápticas apropiadas (recuadro E).

Esta demostración de que los axones del SNC a veces pueden regenerarse con éxito en un injerto de nervio periférico estimuló esfuerzos intensivos de muchos laboratorios para producir un medio ambiente de sostén similar para el crecimiento de los axones en el interior de los tractos largos del encéfalo o la médula espinal. Por ejemplo, Martín Schwab y col. mostraron que la implantación de células obtenidas por ingeniería genética para secretar anticuerpos contra proteínas inhibidoras, incluida Nogo, aliviaba algunas de las propiedades inhibidoras de la mielina y otras células del SNC en el sitio de la lesión axónica en animales de experimentación. Otro enfoque fue introducir células que proporcionan un ambiente de mayor apoyo para los axones en regeneración en el SNC dañado. Se puede hacer crecer células de Schwann, células madre neurales (véase la sección siguiente) y células gliales especializadas del nervio olfatorio en cultivo tisular e introducirlas en los encéfalos o las médulas espinales de los animales de experimentación, donde mejoran modestamente el crecimiento axónico nuevo y, en algunos casos, pueden contribuir a una recuperación funcional limitada.

En resumen, la regeneración en los adultos se mantiene controlada por la supresión continua de los genes requeridos para una elongación eficaz del axón. La lesión del sistema nervioso periférico induce fácilmente la expresión de este programa genético, mientras que la interrupción de los axones del SNC de los mamíferos no lo hace. Una vez que las neuronas del SNC activaron estos genes, en principio se podría aumentar el crecimiento nuevo por la eliminación o la neutralización de las moléculas inhibidoras, y minimizar las respuestas inflamatorias locales, al igual que con la introducción de células que proporcionan un medio ambiente de mayor apoyo del crecimiento. Sin embargo, no se probó que estas estrategias sean clínicamente útiles, y la pérdida funcional después de una lesión del encéfalo y la médula espinal aún es un desafío clínico desalentador.

Generación de neuronas en el encéfalo adulto

Desde hace mucho se sabe que las neuronas diferenciadas maduras no se dividen (véase cap. 21). Sin embargo, esto no significa que *todas* las neuronas en el encéfalo adulto se producen durante el desarrollo embrionario, aun cuando por lo general se acepta esta interpretación. Los méritos de esta suposición fueron desafiados primero en la década de 1960, en algunos experimentos en los que se indicó que se podían marcar interneuronas de distintas regiones encefálicas con timidina tritiada inyectada en el adulto, en lugar de hacerlo durante el desarrollo temprano. Este hallazgo sugirió que algunas interneuronas –sobre todo en el bulbo olfatorio y el hipocampo–, son generadas en el animal más maduro y no en el que se encuentra en desarrollo. Además, en distintos experimentos en peces, ranas y aves se indicó una generación limitada de neuronas nuevas durante toda la vida en estas especies, sobre todo en animales (como el pez dorado) donde hay un crecimiento continuo importante de la totalidad del organismo durante toda la vida. En las aves canoras, las neuronas nuevas pueden extender dendritas, generar potenciales sinápticos y de acción, y proyectar axones largos para establecer conexiones apropiadas con otros núcleos encefálicos. La producción de neuronas nuevas se observa en muchas partes del encéfalo de las aves, pero parece en especial sobresaliente en las áreas involucradas en la pro-

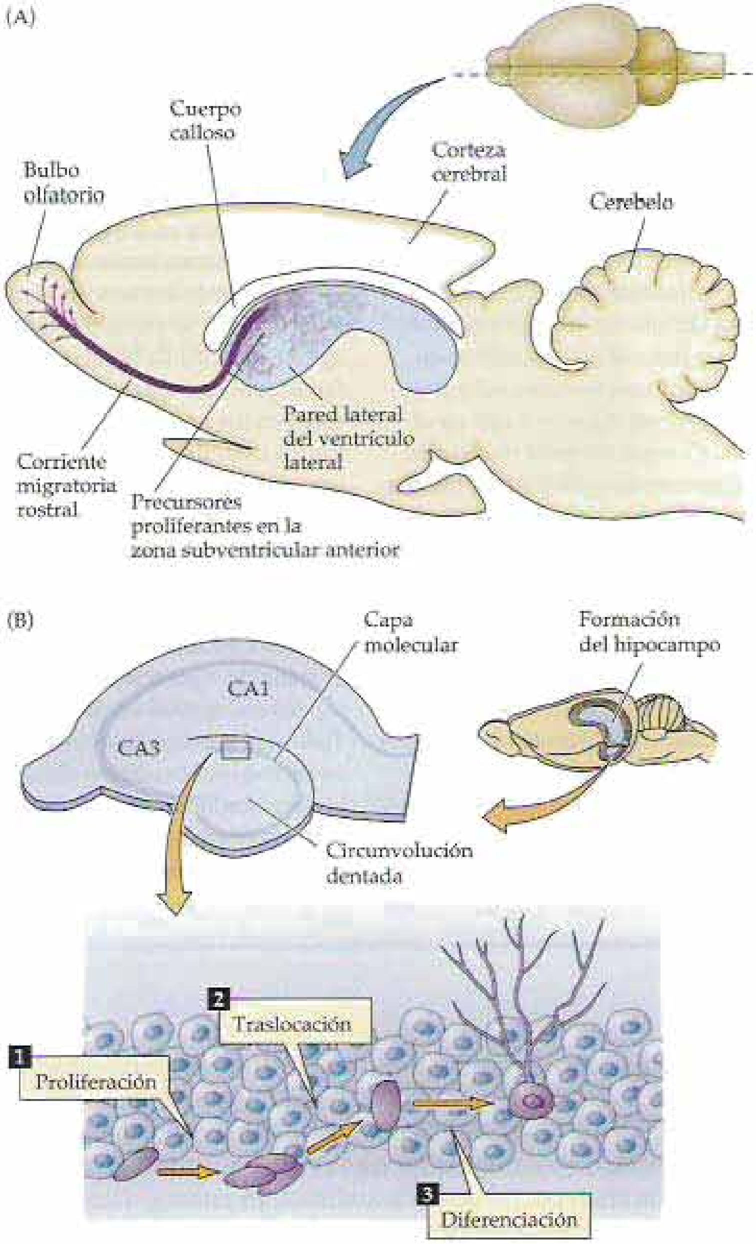

(A)
Cuerpo calloso
Bulbo olfatorio
Corteza cerebral
Cerebelo
Pared lateral del ventrículo lateral
Corriente migratoria rostral
Precursores proliferantes en la zona subventricular anterior
(B)
Capa molecular
Formación del hipocampo
CA1
CA3
Circunvolución dentada
2 Traslocación
1 Proliferación
3 Diferenciación

Fig. 24-18. Neurogénesis en el encéfalo de los mamíferos adultos. **A.** Los precursores neurales en el revestimiento epitelial de los ventrículos laterales anteriores en el encéfalo anterior (región llamada zona subventricular anterior) dan origen a neuroblastos posmitóticos que migran hasta el bulbo olfatorio a través de una vía distinta conocida como corriente migratoria rostral. Los neuroblastos que migran hasta el bulbo a través de la corriente migratoria rostral se convierten en las células granulares o las células periglomerulares del bulbo olfatorio; ambos tipos celulares funcionan como interneuronas en el bulbo. **B.** En el hipocampo maduro una población de precursores neurales es residente en la cara basal de la capa de células granulares de la circunvolución dentada. Estos precursores dan origen a neuroblastos posmitóticos que se translocan desde la cara basal de la capa de células granulares hasta niveles más apicales. Además, algunos de estos neuroblastos elaboran dendritas y una prolongación axónica local y, al parecer, se convierten en interneuronas GABAérgicas en el interior de la circunvolución dentada. (Tomado de Gage, 2000.)

Recuadro E

¿Por qué no somos más parecidos a los peces y a las ranas?

El sistema nervioso central de los mamíferos adultos, incluidos los seres humanos, se recupera sólo poco después de una lesión. Como se señaló en el texto, los tractos axónicos mayores, como los de la médula espinal, una vez seccionados jamás se regeneran. Las consecuencias devastadoras de estas lesiones –p. ej., la pérdida de movimiento y la incapacidad para controlar las funciones corporales básicas– condujo a muchos científicos en neurociencias a la búsqueda de los medios para restablecer las conexiones de los axones seccionados. No hay razón alguna a priori para esta falla biológica, dado que los vertebrados "inferiores" –como las lampreas, los peces y las ranas– *pueden* regenerar una médula espinal o un nervio óptico seccionado. Aun en los mamíferos, la incapacidad para regenerar los tractos axónicos es una falla especial del sistema nervioso central; los nervios periféricos pueden regenerarse y lo hacen en los animales adultos, incluidos los seres humanos. ¿Por qué entonces no se produce lo mismo, con el sistema nervioso central?

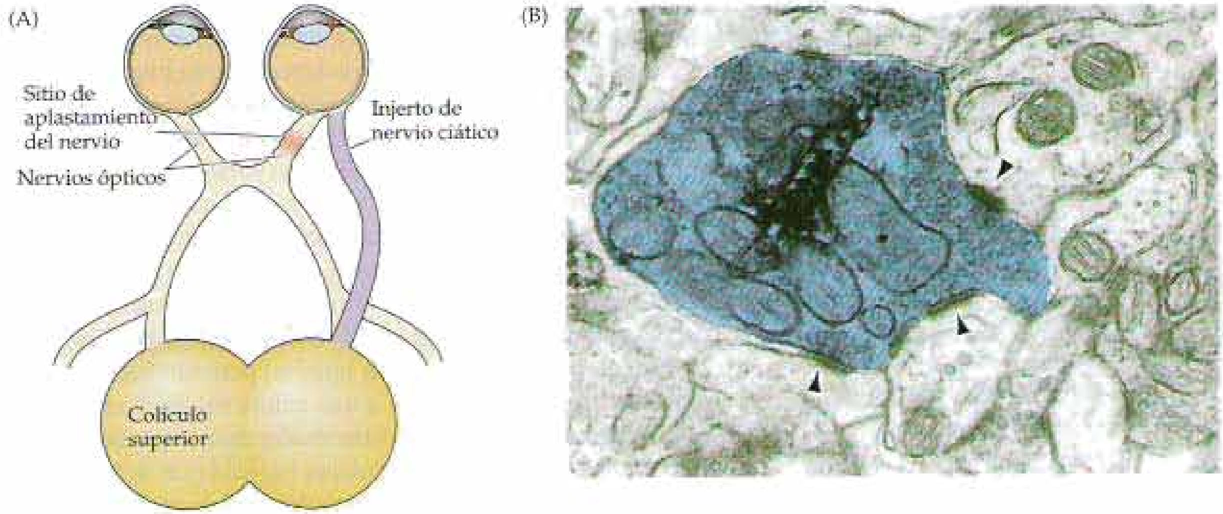
Al menos en parte, la respuesta a este enigma probablemente resida en las señales moleculares que promueven e inhiben la proliferación de los axones. En los nervios periféricos de los mamíferos, los axones están rodeados por una membrana basal (una capa extracelular proteinácea compuesta por colágenos, glucoproteínas y proteoglucanos) que es secretada en parte por las células de Schwann, las células gliales asociadas con los axones periféricos. Una vez que un nervio periférico se aplasta, los axones de su interior se degeneran; sin embargo, la membrana basal que rodea cada axón persiste durante meses. Uno de los componentes principales de la membrana basal es la laminina, que (junto con otras moléculas promotoras del crecimiento en la membrana basal) forma un medio acogedor para los conos de crecimiento en regeneración. Las células de Schwann circundantes también reaccionan y liberan factores neurotróficos, que promueven además el alargamiento del axón (véase texto). Este medio periférico es tan favorable para el crecimiento nuevo que aún las neuronas del sistema nervioso central pueden ser inducidas a extenderse en los segmentos trasplantados del nervio periférico. Albert Aguayo y col. en el Montreal General Hospital observaron que los injertos derivados de los nervios periféricos pueden actuar como "puentes" para las neuronas centrales (en este caso, las células ganglionares de la retina), lo que les permite crecer un centímetro (fig. A); ellas forman, incluso, algunas sinapsis funcionales en sus tejidos diana (fig. B).

Estas distintas observaciones sugieren que la falta de regeneración de las neuronas centrales no se debe a una incapacidad intrínseca para brotar axones nuevos, sino más bien a algo en el medio ambiente local que impide que los conos de crecimiento se extiendan. Este impedimento podría ser resultado de la ausencia de factores promotores del crecimiento, como las neurotrofinas, o de la presencia de moléculas que impiden activamente la proliferación de los axones. En algunos estudios de Martin Schwab y col. se señaló la última posibilidad. Schwab observó que la mielina del sistema nervioso central contiene un componente inhibidor que hace que el cono de crecimiento colapse in vitro e impide el crecimiento axónico in vivo. Este componente, reconocido por un anticuerpo monoclonal denominado IN-1, se encuentra en las porciones mielínicas del sistema nervioso central, pero está ausente de los nervios periféricos. IN-1 también se encuentra en el nervio óptico y la médula espinal de los mamíferos, pero está ausente de los mismos sitios en los peces, que regeneran estos tractos centrales. Nogo-A, el antígeno primario reconocido por el anticuerpo IN-1, es secretado por los oligodendrocitos, pero no por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Lo más espectacular es que los anticuerpos IN-1 aumentan sustancialmente el grado de regeneración de la médula espinal en las ratas con daño medular. Todo esto implica que el sistema nervioso central humano difiere del de muchos vertebrados "inferiores" en que los seres humanos y otros organismos presentan un ambiente molecular desfavorable para

---

ducción del canto (véase recuadro B en cap. 23). Estas observaciones permitieron mostrar que el encéfalo adulto puede generar por lo menos algunas células nerviosas nuevas e incorporarlas a circuitos neurales (véase también cap. 14).

En la actualidad se examinó (o reexaminó) la producción de neuronas nuevas en el encéfalo adulto de los mamíferos en ratones, ratas, monos y seres humanos. En todos estos casos, las células nerviosas nuevas en el SNC se



La implantación de un corte del nervio periférico en el sistema nervioso central facilita la extensión de los axones centrales. **A.** Las neuronas ganglionares retinianas de los mamíferos, que normalmente no se regeneran luego de una lesión por aplastamiento, crecen muchos milímetros en un injerto obtenido del nervio ciático. **B.** Si se inserta el extremo distal del injerto en una estructura diana de las células ganglionares de la retina, como el colículo superior, algunos axones en regeneración invaden el blanco y forman sinapsis funcionales, como se muestra en esta microfotografía electrónica (*puntas de flecha*). El material oscuro es un marcador transportado intracelularmente que permite identificar las terminaciones sinápticas particulares como originadas desde un axón retiniano regenerado. (A, tomado de So y Aguayo, 1985; B, tomado de Bray y col., 1991.)

el crecimiento nuevo después de la lesión. No se sabe por qué sucede este fenómeno. Una especulación es que los encéfalos de los mamíferos que almacenan cantidades extraordinarias de información dan mayor importancia a estabilizar la conectividad adulta.

En la actualidad sólo hay un tratamiento levemente útil para las lesiones del SNC, como la transección medular. Las dosis altas de un esteroide, metilprednisolona, inmediatamente después de la lesión impiden algo del daño secundario a las neuronas que resulta del traumatismo inicial. Si bien es posible que nunca se restablezca por completo la función luego de estas lesiones, un aumento de la regeneración axónica –mediante el bloqueo de las moléculas inhibidoras y el aporte de un apoyo trófico adicional a las neuronas sobrevivientes– podría permitir en principio una recuperación suficiente del control motor como para brindar a los individuos afectados una calidad de vida mejor que la que tienen actualmente. Sin embargo, el mejor "tratamiento" es prevenir estas lesiones, dado que en el presente es muy poco lo que se puede hacer si éstas se producen.

Bibliografía

Bray, G. M., M. P. Villegas-Pérez, M. Vidal-Sanz y A. J. Aguayo (1987) The use of peripheral nerve grafts to enhance neuronal survival, promote growth and permit terminal reconnections in the central nervous system of adult rats. J. Exp. Biol. 132: 5-19.

Schnell, L. y M. E. Schwab (1990) Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. Nature 343: 269-272.

So, K. F. y A. J. Aguayo (1985) Lenghty regrowth of cut axons from ganglion cells after peripheral nerve transplantation into the retina of adult rats. Brain Res. 359: 402-406.

Vidal-Sanz, M., G. M. Bray, M. P. Villegas-Pérez, S. Thanos y A. J. Aguayo (1987) Axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. J. Neurosci. 7: 2894-2909.

limitaron sólo a dos regiones del encéfalo: 1) la capa de células granulares del bulbo olfatorio y 2) la circunvolución dentada del hipocampo (fig. 24-18). Además, las células nerviosas nuevas son fundamentalmente neuronas de circuito local o interneuronas. No se observaron neuronas nuevas con proyecciones de largas distancias. Al parecer, cada una de estas poblaciones del bulbo olfatorio y el hipocampo se genera desde sitios cercanos próximos a la superficie del ventrículo lateral. Al menos algunas de estas células nerviosas nuevas quedan integradas en circuitos sinápticos funcionales. Evidentemente, se desarrolla una producción limitada de neuronas nuevas en forma continua sólo en algunos lugares específicos. Se desconoce la importancia funcional final del agregado de estas células en los mamíferos u otros animales.

Si las neuronas diferenciadas no se pueden dividir (véase cap. 21), ¿de qué modo el encéfalo adulto genera estas células nerviosas? La respuesta surgió luego del descubrimiento de que la zona subventricular (una población de células adyacentes al espacio ventricular hallada en los hemisferios corticales y el hipocampo que produce neuronas durante el desarrollo) retiene algunas **células madre neurales** en el adulto. El término "células madre" se refiere a una población de células que son autorrenovables: cada célula se puede dividir simétricamente para dar origen a otras iguales, pero también se pueden dividir en forma asimétrica, y dar origen a una célula madre nueva, más una o varias células diferenciadas. Así, una célula madre neural puede dar origen al complemento completo de las clases celulares básicas que se encuentra en el tejido neural –esto es, neuronas, astrocitos y oligodendroglia (véase recuadro A en cap. 21)–, así como más células madre. Las células madre adultas no sólo se pueden aislar de la zona subventricular anterior (cerca del bulbo olfatorio) y la circunvolución dentada, sino desde muchas otras partes del encéfalo anterior, el cerebelo, el mesencéfalo y la médula espinal, aunque al parecer no producen neuronas nuevas en estos sitios.

No se sabe por qué la generación de neuronas es tan limitada en el encéfalo adulto. No obstante, la posibilidad de generar neuronas nuevas al menos en algunas regiones del encéfalo muestra que este fenómeno puede producirse en el SNC adulto. La capacidad de las neuronas recién generadas para integrarse en algunos circuitos sinápticos se agrega a los mecanismos disponibles para la plasticidad en el encéfalo adulto. Por lo tanto, muchos investigadores comenzaron a explorar el uso de células madre para la reparación de los circuitos dañados por una lesión traumática o una enfermedad degenerativa.

Resumen

El sistema nervioso adulto muestra cambios plásticos en distintas circunstancias. En algunos estudios de plasticidad conductual en varios invertebrados y de la unión neuromuscular se sugirió que la modificación de la fuerza sináptica es responsable de gran parte del cambio continuo en la función sináptica de los adultos. Las sinapsis muestran muchas formas de plasticidad que se desarrollan en un rango temporal amplio. En los tiempos más cortos (segundos a minutos), la facilitación, la potenciación postetánica y la depresión proporcionan modificaciones rápidas pero transitorias sobre la base de las alteraciones en la señalización de Ca^{2+} y los pools de vesículas sinápticas en las sinapsis recientemente activas. Las formas más prolongadas de plasticidad sináptica como potenciación y depresión a largo plazo también se basan en el Ca^{2+} y otros segundos mensajeros intracelulares. En estas formas más duraderas de plasticidad, la fosforilación de las proteínas y los cambios en la expresión genética superan el período de actividad sináptica y pueden arrojar cambios persistentes en la fuerza sináptica (horas a días o más). Evidentemente, las diferentes regiones encefálicas utilizan una o más de estas estrategias para aprender comportamientos nuevos y adquirir memorias nuevas. Las neuronas periféricas pueden regenerar axones luego del daño, aunque la capacidad de los axones del SNC para regenerarse está gravemente limitada.

Además, las células madre neurales están presentes en ciertas regiones del encéfalo adulto, lo que permite la producción de algunas neuronas nuevas en ciertas regiones encefálicas. Estas distintas formas de plasticidad del adulto pueden modificar la función del encéfalo maduro y proporcionar cierta esperanza para mejorar la capacidad limitada del SNC para recuperarse con éxito luego de un traumatismo o una enfermedad neurológica.

Lecturas adicionales

Revisiones

Barrés, B. A. (1999) A new role for glia: Generation of neurons! Cell 97: 667-670.

Bliss, T. V. P. y G. L. Collingridge (1993) A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. Nature 361: 31-39.

Bredt, D. S. y R. A. Nicoll (2003) AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. Neuron 40: 361-379.

Gage, F. H. (2000) Mammalian neural stem cells. Science 287: 1433-1438.

Goldberg, J. L. y B. A. Barrés (2000) Nogo in nerve regeneration. Nature 403: 369-370.

Ito, M. (2002) The molecular organization of cerebellar long-term depression. Nature Rev. Neurosci. 3: 896-902.

Kempermann, G. y F. H. Gage (1999) New nerve cells for the adult brain. Sci. Am. 280 (May): 48-53.

Malinow, R. y R. C. Malenka (2002) AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Annu. Rev. Neurosci. 25: 103-126.

Merzenich, M. M., G. H. Recanzone, W. M. Jenkins y K. A. Grajski (1990) Adaptive mechanisms in cortical networks underlying cortical contributions to learning and nondeclarative memory. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 55: 873-887.

Nicoll, R. A. (2003) Expression mechanisms underlying long-term potentiation: A post-synaptic view. Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B 358: 721-726.

Pittenger, C. y E. R. Kandel (2003) In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: *Aplysia* and the hippocampus. Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B 358: 757-763.

Qiu, J., D. Cai y M. T. Filbin (2000) Glial inhibition of nerve regeneration in the mature mammalian CNS. Glia 29: 166-174.

Sanes, J. R. y J. W. Lichtman (1999) Can molecules explain long-term potentiation? Nature Neurosci. 2: 597-604.

Artículos originales importantes

Ahn, S., D. D. Ginty y D. J. Linden (1999) A late phase of cerebellar long-term depression requires activation of CaMKIV and CREB. Neuron 23: 559-568.

Álvarez, P., S. Zola-Morgan y L. R. Squire (1995) Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. J. Neurosci. 15: 3796-3807.

Bjorklund, A. y otros 10 (2002) Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 2344-2349.

Bliss, T. V. P. y T. Lomo (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. 232: 331-356.

Brager, D. H., X. Cai y S.M. Thompson (2003) Activity-dependent activation of pre-synaptic protein kinase C mediates post-tetanic potentiation. Nature Neurosci. 6:551-552.

Bregman, B. S., E. Kunkel-Bagden, L. Schnell, H. N. Dai, D. Gao y M. E. Schwab (1995) Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. Nature 378: 498-501.

Chung, H. J., J. P. Steinberg, R. L. Huganir y D. J. Linden (2003) Requirement of AMPA receptor GluR2 phosphorylation for cerebellar long-term depression. Science 300: 1751-1755.

Collingridge, G. L., S. J. Kehl y H. McLennan (1983) Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. J. Physiol. 334: 33-46.

Engert, F. y T. Bonhoeffer (1999) Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. Nature 399: 66-70.

Eriksson, P. S. y otros 6 (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature Medicine 4: 1313-1317.

Faggin, B. M., K. T. Ngyuen y M. A. L. Nicolelis (1997) Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 9428-9433.

Finch, E. A. y G. J. Augustine (1998) Local calcium signaling by IP_3 in Purkinje cell dendrites. Nature 396: 753-756.

Gilbert, C. D. y T. N. Wiesel (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. Nature 356: 150-152.

Goldman, S. A. y F. Nottebohm (1983) Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 2390-2394.

Gustafsson, B., H. Wigstrom, W. C. Abraham y Y. Y. Huang (1987) Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. J. Neurosci. 7: 774-780.

Hayashi, Y., S. H. Shi, J. A. Esteban, A. Piccini, J. C. Poncer y R. Malinow (2000) Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII: Requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. Science 287: 2262-2267.

Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, M. T. Ochs, E. Allard y T. Guic-Robles (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J. Neurophysiol. 63: 82-104.

Katz, B. y R. Miledi (1968) The role of calcium in neuromuscular facilitation. J. Physiol. (Lond.) 195: 481-492.

Kauer, J. A., R. C. Malenka y R. A. Nicoll (1988) A persistent postsynaptic modification mediates long-term potentiation in the hippocampus. Neuron 1: 911-917.

Kempermann, G., H. G. Kuhn y F. H. Gage (1997) More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. Nature 386: 493-495.

Lashley, K S. (1950) In search of the engram. Symp. Soc. Exp. Biol. 4: 454-482.

Liao, D., N. A. Hessler y R. Malinow (1995) Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. Nature 375: 400-404.

Malenka, R. C., J. A. Kauer, R. S. Zucker y R. A. Nicoll (1988) Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. Science 242: 81-84.

Malinow, R., H. Schulman, y R. W. Tsien (1989) Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. Science 245: 862-866.

McDonald, J. W. y otros 7 (1999) Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nature Medicine 5: 1410-1412.

Merzenich, M. M., R. J. Nelson, M. P. Stryker, M. P. Cynader, A. Schoppmann y J. M. Zook (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. J. Comp. Neurol. 224: 591-605.

Mulkey, R. M., C. E. Herron y R. C. Malenka (1993) An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. Science 261: 1051-1055.

Neumann, S. y C. J. Woolf (1999) Regeneration of dorsal column fibers into and beyond the lesion site following adult spinal cord injury. Neuron 23: 83-91.

Nicolelis, M. A. L., R. C. S. Lin, D. J. Woodward y J. K. Chapin (1993) Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. Nature 361: 533-536.

O'Keefe, J. (1990) A computational theory of the hippocampal cognitive map. Prog. Brain Res. 83: 301-312.

Ramón-Cueto, A., M. I. Cordero, F. F. Santos Benito y J. Ávila (2000) Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. Neuron 25: 425-435.

Sakurai, M. (1987) Synaptic modification of parallel fibre-Purkinje cell transmission in in vitro guinea-pig cerebellar slices. J. Physiol. (Lond) 394: 463-480.

Shen, Y., C. Hansel y D. J. Linden (2002) Glutamate release during LTD at cerebellar climbing fiber-Purkinje cell synapses. Nature Neurosci. 5: 725-726.

Shi, S. H. y otros 6 (1999) Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. Science 284: 1811-1816.

Silva, A. J., R. Paylor, J. M. Wehner y S. Tonegawa (1992) Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science 257: 206-211.

Squire, L. R., J. G. Ojemann, F. M. Miezen, S. E. Petersen, T. O. Videen y M. E. Raichle (1995) Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1837-1841.

Zakharenko, S. S., L. Zablow y S. A. Siegelbaum (2001) Visualization of changes in presynaptic function during long-term synaptic plasticity. Nature Neurosci. 4: 711-717.

Libros

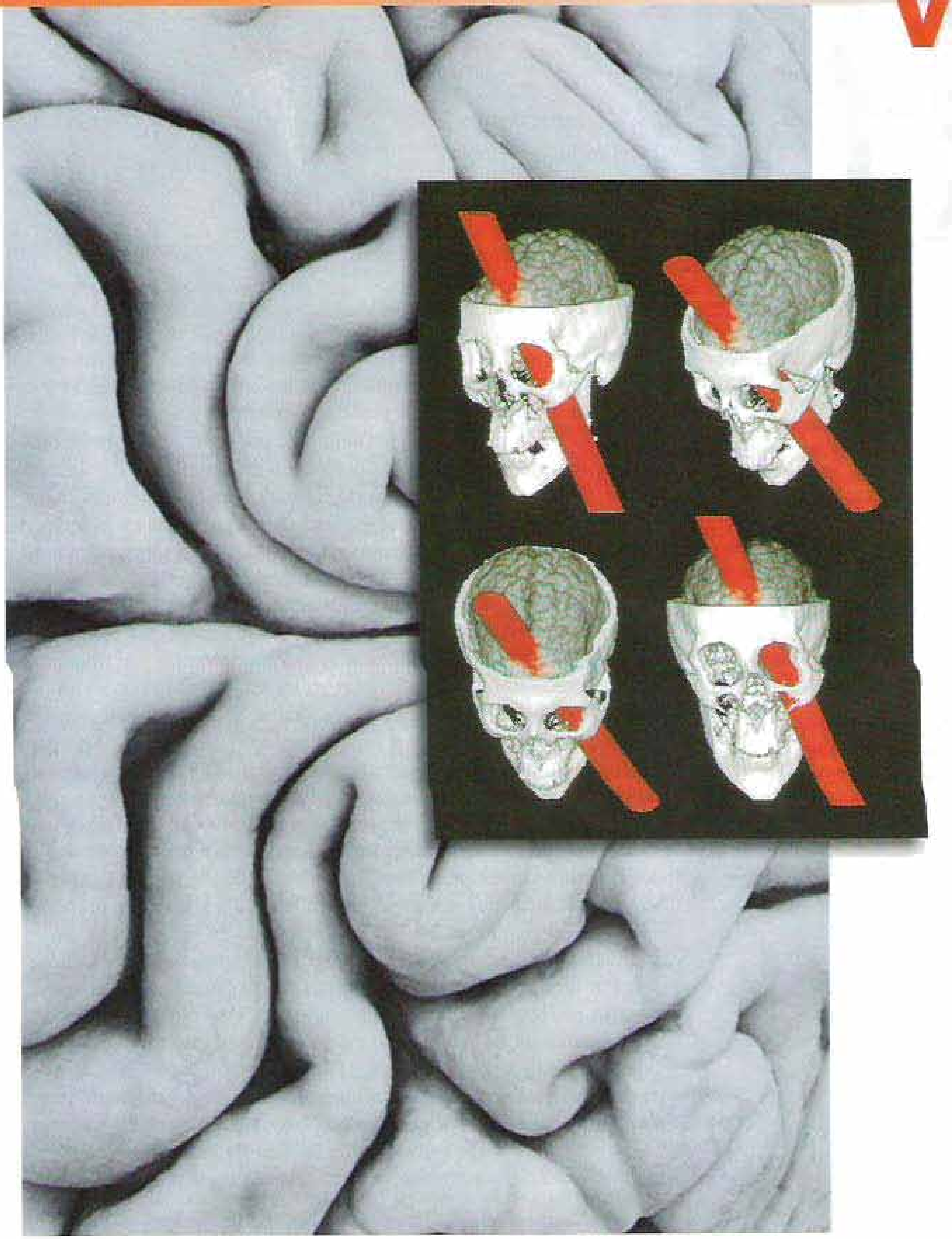
Baudry, M. y J. D. Davis (1991) *Long-Term Potentiation: A Debate of Current Issues*. Cambridge, MA: MIT Press.

Landfield, P. W. y S. A. Deadwyler (eds.) (1988) *Long-Term Potentiation: From Biophysics to Behavior*. New York: A. R. Liss.

Squire, L. R. y E. R. Kandel (1999) *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library.

Funciones encefálicas complejas

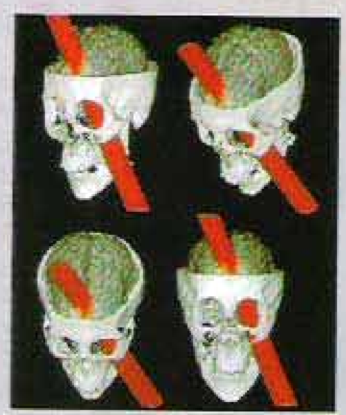
V



UNIDAD V

FUNCIONES ENCEFÁLICAS COMPLEJAS

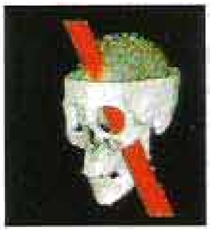
25 *Cortezas de asociación*
26 *Lenguaje y habla*
27 *Sueño y vigilia*
28 *Las emociones*
29 *Sexo, sexualidad y encéfalo*
30 *La memoria*



La función de la corteza frontal fue sugerida por primera vez por un dramático accidente que ocurrió en 1848. Una explosión impulsó una varilla de apisonamiento a través de la porción frontal del encéfalo de un trabajador de las vías del ferrocarril llamado Phineas P. Gage. Increíblemente Gage sobrevivió y sus alteraciones de conducta ulteriores estimularon gran parte del pensamiento acerca de las funciones encefálicas complejas. Esta ilustración es una reconstrucción de la trayectoria de la varilla con base en el cráneo de Gage, que permanece en el Warren Museum de la Harvard Medical School. (Cortesía de H. Damasio.)

Por cierto, tanto el conocimiento de las circunstancias físicas y sociales, como la capacidad de tener pensamientos y sentimientos (emociones), de ser atraídos sexualmente por otros, de expresar estas cosas ante otros seres humanos por medio del lenguaje y de almacenar esa información en la memoria figuran entre las funciones más asombrosas del encéfalo humano. Dada su importancia en la vida cotidiana –y para la cultura humana en general– no es sorprendente que gran parte del encéfalo humano esté dedicada a estas y otras funciones mentales complejas. Lamentablemente, el interés intrínseco que despiertan estos aspectos del comportamiento humano es igualado por las dificultades –tanto técnicas como conceptuales– relacionadas con la dilucidación de su base neurobiológica. No obstante, se ha progresado mucho en la tarea de desentrañar la organización estructural y funcional de las regiones encefálicas correspondientes. Durante el último siglo o más ha sido particularmente importante la acumulación constante de estudios de casos que, mediante los signos y los síntomas resultantes del daño en regiones encefálicas específicas, han brindado muchos indicios acerca de la localización primaria de distintas funciones encefálicas complejas. Más recientemente el advenimiento de técnicas por imágenes encefálicas no invasivas ha proporcionado un conocimiento mucho más profundo de algunas de estas capacidades tanto en personas normales como en pacientes neurológicos. Por último, algunos experimentos electrofisiológicos complementarios realizados en primates no humanos y en otros animales de experimentación han comenzado a dilucidar las correlaciones celulares de muchas de estas funciones. Tomadas en conjunto, estas observaciones han establecido una cantidad rápidamente creciente de conocimiento sobre estos aspectos más complejos del encéfalo humano. Este dominio general de investigación ha sido llamado "neurociencia cognitiva", campo que promete crecer cada vez más en el nuevo siglo.

Capítulo 25



Cortezas de asociación

Aspectos generales

Las cortezas de asociación incluyen la mayor parte de la superficie cerebral del encéfalo humano y son responsables en gran medida del procesamiento complejo que tiene lugar entre la llegada de las aferencias a las cortezas sensitivas primarias y la generación del comportamiento. Las diversas funciones de las cortezas de asociación se denominan vagamente *cognición*, término que literalmente significa el proceso por el cual llegamos a conocer el mundo. (Tal vez "cognición" no sea la mejor palabra para indicar esta amplia gama de funciones neurales, pero se ha vuelto parte del vocabulario de trabajo de los neurólogos y los científicos en neurociencias.) Más específicamente, cognición se refiere a la capacidad de prestar atención a los estímulos externos o a la motivación interna, de identificar el significado de esos estímulos y de planificar respuestas significativas. Dada la complejidad de estas tareas, no es sorprendente que las cortezas de asociación reciban e integren información proveniente de distintas fuentes y que influyan en una amplia gama de estructuras diana corticales y subcorticales. Las aferencias hacia las cortezas de asociación incluyen proyecciones desde las cortezas sensitivas primarias y secundarias, el tálamo y el tronco del encéfalo. Las eferencias desde las cortezas de asociación alcanzan el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo, el tálamo y otras cortezas de asociación. El conocimiento de la función de estas regiones corticales ha provenido principalmente de observaciones realizadas en pacientes con daño en una u otra de estas áreas. Las imágenes encefálicas no invasivas de sujetos normales, el mapeo funcional en la neurocirugía y el análisis electrofisiológico de regiones encefálicas comparables en primates no humanos generalmente han confirmado las deducciones clínicas. En conjunto, estos estudios indican que, entre otras funciones, la corteza de asociación parietal es especialmente importante para atender los estímulos del medio externo e interno, que la corteza de asociación temporal es especialmente importante para identificar la naturaleza de esos estímulos y que la corteza de asociación frontal es especialmente importante para planificar respuestas conductuales apropiadas.

Cortezas de asociación

En los capítulos precedentes se han considerado con cierto detalle las partes del encéfalo responsables de codificar información sensitiva y ordenar movimientos (es decir, las cortezas sensitiva y motora primarias). Sin embargo, estas regiones sólo representan una fracción (tal vez un 20%) de la corteza cerebral (fig. 25-1). Durante mucho tiempo se ha coincidido en que gran parte de la corteza restante se vincula con la capacidad para prestar atención a estímulos complejos, identificar las características relevantes de esos estí-

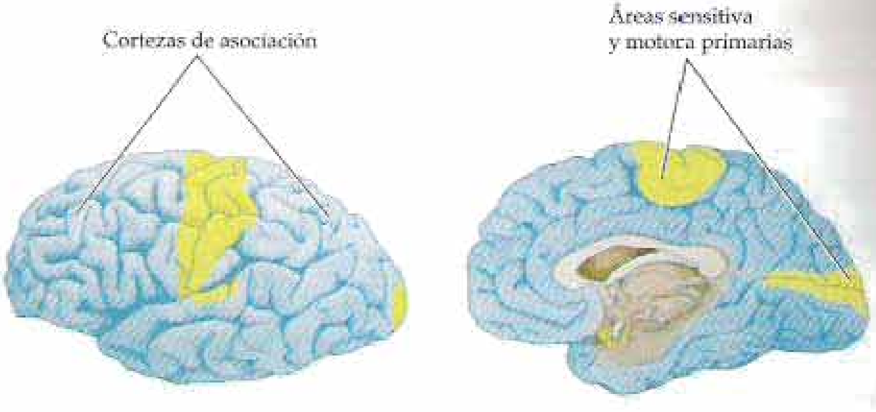


Fig. 25-1. Vistas lateral y medial del encéfalo humano que muestran la extensión de las cortezas de asociación en azul. Las regiones sensitiva y motora primarias de la neocorteza están sombreadas en amarillo. Obsérvese que las cortezas primarias ocupan una fracción relativamente pequeña del área total del manto cortical. El resto de la neocorteza –definida por exclusión como la corteza de asociación– es el asiento de la capacidad cognitiva humana. El término *asociación* se refiere al hecho de que estas regiones de la corteza integran (asocian) información derivada de otras regiones encefálicas.

mulos, reconocer los objetos relacionados y planificar respuestas apropiadas (así como almacenar aspectos de esta información). En conjunto, estas capacidades integradoras se denominan **cognición** y es evidente que esta última es posible gracias a las cortezas de asociación ubicadas en los lóbulos parietal, temporal y frontal. (La corteza extraestriada del lóbulo occipital es igualmente importante en la cognición; sin embargo, sus funciones se vinculan en gran parte a la visión y mucho de lo que se sabe sobre estas áreas se ha explicado en el capítulo 11.) Estas otras áreas de la corteza cerebral se denominan en conjunto **cortezas de asociación** (véase fig. 25-1).

Aspectos generales de la estructura cortical

Antes de ahondar en un relato más detallado de las funciones de estas regiones corticales es importante contar con un conocimiento general de la estructura cortical y la organización ordenada de sus circuitos. La mayor parte de la corteza que cubre los hemisferios cerebrales es la **neocorteza**, definida como la corteza que tiene seis capas celulares o láminas. Cada capa comprende poblaciones de células más o menos definidas sobre la base de sus diferentes densidades, tamaños, formas, aferencias y eferencias. La organización laminar y la conectividad básica de la corteza cerebral humana se resumen en la figura 25-2A y el cuadro 25-1. A pesar de su uniformidad global, hace mucho tiempo que se reconocieron diferencias regionales basadas en estas características laminares (recuadro A), lo que permitió que los investigadores identificaran muchas subdivisiones de la corteza cerebral (fig. 25-2B). Estas subdivisiones definidas histológicamente se denominan **áreas citoarquitectónicas** y, con el correr de los años, un grupo entusiasta de neuroanatomistas

CUADRO 25-1.
Principales conexiones de la neocorteza

Fuentes de las aferencias corticales	*Estructuras diana de las eferencias corticales*
Otras regiones corticales	Otras regiones corticales
Formación del hipocampo	Formación del hipocampo
Amígdala	Amígdala
Tálamo	Tálamo
Sistemas moduladores del tronco del encéfalo	Caudado y putamen (estriado)
	Tronco del encéfalo
	Médula espinal

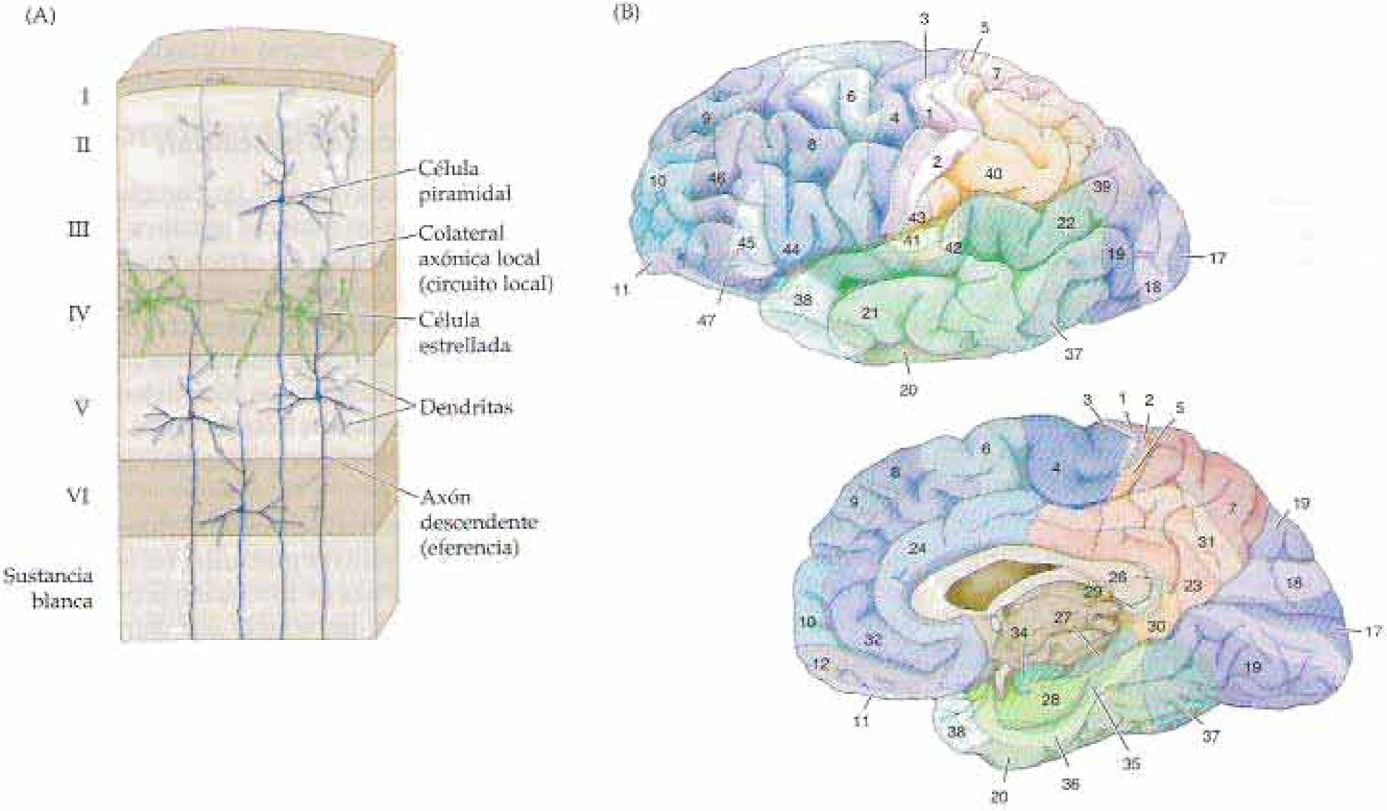

(A)
I
II
III
IV
V
VI
Sustancia blanca
Célula piramidal
Colateral axónica local (circuito local)
Célula estrellada
Dendritas
Axón descendente (eferencia)
(B)
3
5
7
6
4
1
9
8
2
40
10
46
39
43
22
45
44
41
42
19
17
11
18
47
38
21
37
20
3
1
2
5
6
4
8
9
7
19
24
31
26
18
29
23
27
10
32
34
30
17
12
19
28
11
38
37
35
36
20

Fig. 25-2. Estructura de la neocorteza humana, que incluye las cortezas de asociación. **A.** Resumen de la composición celular de las seis capas de la neocorteza. **B.** Sobre la base de las variaciones del espesor, la densidad celular y otras características histológicas de las seis láminas de neocorteza el encéfalo humano se puede dividir en muchas áreas citoarquitectónicas, en este caso las reconocidas por el neuroanatomista Korbinian Brodmann en su monografía fundamental de 1909. (Véase recuadro A para detalles adicionales.)

ha mapeado laboriosamente estas áreas tanto en seres humanos como en algunos de los animales de laboratorio más utilizados.

A comienzos del siglo XX las regiones con una citoarquitectura distinta se identificaron con poco o ningún conocimiento de su significación funcional. Sin embargo, finalmente algunos estudios de pacientes con lesiones en una o más de estas regiones corticales, complementados con técnicas de mapeo electrofisiológico tanto en animales de laboratorio como en pacientes neuroquirúrgicos, aportaron esta información. Esta investigación reveló que muchas de las regiones que los neuroanatomistas habían distinguido sobre la base de las características histológicas en realidad también son funcionalmente distintas. En consecuencia, las áreas citoarquitectónicas a veces se pueden identificar por las propiedades de respuesta fisiológica de las células que las componen y a menudo por sus patrones de conexiones locales y a gran distancia.

Pese a las importantes variaciones que existen entre las diferentes áreas citoarquitectónicas, el circuito de todas las regiones corticales tiene algunas características en común (fig. 25-3). En primer lugar, cada capa cortical posee una fuente primaria de aferencias y una estructura diana primaria de las eferencias. En segundo lugar, cada área tiene conexiones en el eje vertical (denominadas conexiones *columnares* o *radiales*) y conexiones en el eje horizontal (denominadas conexiones *laterales* u *horizontales*). En tercer lugar, las células con funciones similares suelen estar dispuestas en grupos de alineación radial que abarcan todas las capas corticales y reciben aferencias que a menudo son segregadas en bandas radiales o columnares. Por último, en el interior de capas corticales específicas las interneuronas dan origen a axones locales extensos que se extienden horizontalmente en la corteza y a menudo vinculan grupos de células funcionalmente similares. El circuito particular de cualquier región cortical es una variación de este patrón ordenado de aferencias, eferencias y patrones verticales y horizontales de conectividad.

Características específicas de las cortezas de asociación

A pesar de estas generalizaciones, la conectividad de las cortezas de asociación es apreciablemente diferente de la de las cortezas sensitiva y motora primarias, sobre todo con respecto a las aferencias y las eferencias. Por ejemplo, dos núcleos talámicos que no participan en la transmisión de información motora o sensitiva primaria proporcionan gran parte de las aferencias subcorticales hacia las cortezas de asociación: el **pulvinar** envía proyecciones hacia la corteza de asociación parietal, mientras que los **núcleos dorsales mediales** lo hacen hacia la corteza de asociación frontal. Varios otros núcleos talámicos, que incluyen los núcleos anteriores y ventrales anteriores, también inervan las cortezas de asociación.

A diferencia de los núcleos talámicos que reciben información sensitiva periférica y la proyectan hacia las cortezas sensitivas primarias, las aferencias hacia estos núcleos que proyectan hacia la corteza de asociación provienen de otras regiones de la corteza. En consecuencia, las señales que entran en las cortezas de asociación a través del tálamo reflejan información sensitivomotora que *ya* ha sido procesada en las áreas sensitivomotoras primarias de la corteza cerebral y que es retroalimentada hacia las regiones de asociación. Por el contrario, las cortezas sensitivas primarias reciben información talámica que está relacionada más directamente con los órganos periféricos de los sentidos (véase, por ejemplo, cap. 8). Asimismo, muchas de las aferencias talámicas hacia la corteza motora primaria derivan de los núcleos talámicos relacionados con los ganglios basales y el cerebelo más que con otras regiones corticales (véase Unidad III).

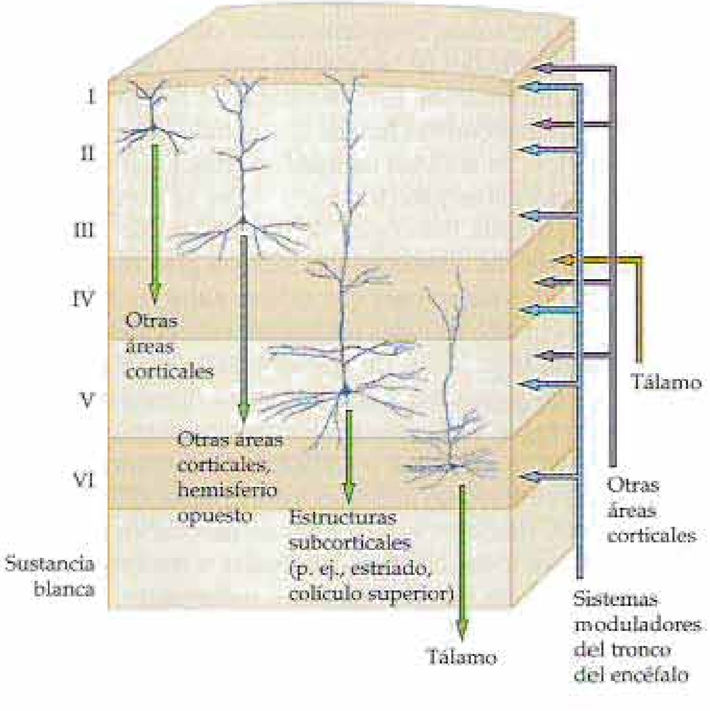

I
II
III
IV
V
VI
Sustancia blanca
Otras áreas corticales
Otras áreas corticales, hemisferio opuesto
Estructuras subcorticales (p. ej., estriado, colículo superior)
Tálamo
Tálamo
Otras áreas corticales
Sistemas moduladores del tronco del encéfalo

Fig. 25-3. Circuito neocortical ordenado. Las flechas verdes indican las eferencias hacia los blancos principales de cada una de las capas de neocorteza en los seres humanos, la flecha anaranjada indica las aferencias talámicas (fundamentalmente hacia la capa IV); las flechas violetas indican las aferencias desde otras áreas corticales y las flechas azules indican las aferencias que se dirigen desde los sistemas moduladores del tronco del encéfalo hacia cada capa.

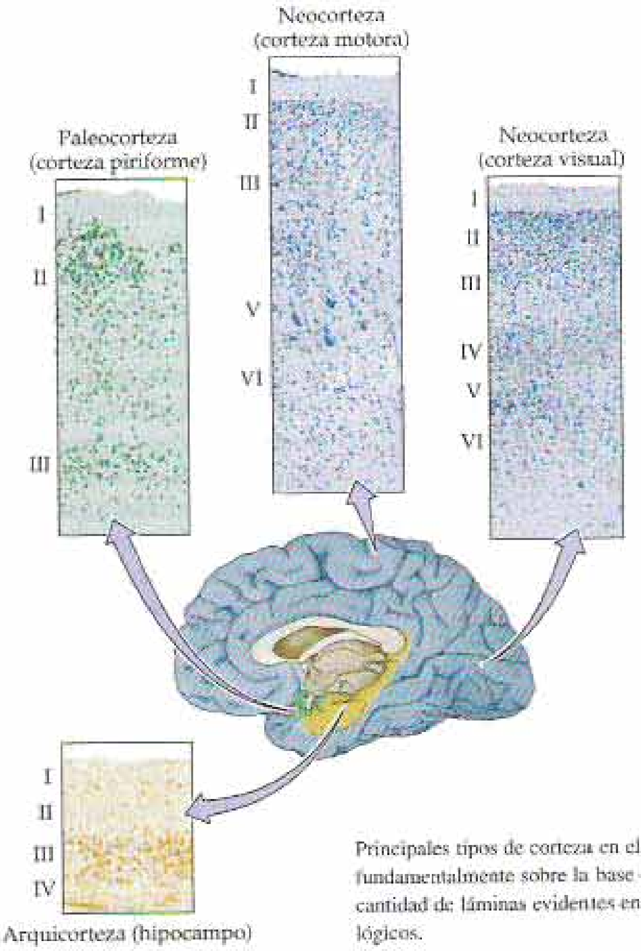
Recuadro A

Una consideración más detallada de la laminación cortical

Gran parte de lo que se sabe acerca de la corteza cerebral se basa en descripciones de diferencias en la cantidad y la densidad de las células de todo el manto cortical. Debido a su alto índice metabólico los cuerpos de las células nerviosas son ricos en sustancias basófilas (RNA, por ejemplo) y por consiguiente suelen teñirse de oscuro con reactivos como el acetato de violeta de cresilo. Estas *tinciones de Nissl* (llamadas así en honor a F. Nissl, que describió por primera vez esta técnica cuando era estudiante de medicina en la Alemania del siglo XX) proporcionan un magnífico cuadro de la estructura encefálica a nivel histológico. La característica más notable evidenciada por este método es la laminación definida de la corteza en los seres humanos y otros mamíferos, como se ve en la figura. En los seres humanos hay entre tres y seis capas corticales que habitualmente se designan mediante números romanos, con letras para las subdivisiones laminares (capas IVa, IVb y IVc en la corteza visual, por ejemplo).

Cada una de las láminas corticales de la denominada *neocorteza* (que cubre la mayor parte de los hemisferios cerebrales y está definida por seis capas) tiene rasgos funcionales y anatómicos característicos (véanse figs. 25-2 y 25-3). Por ejemplo, la capa IV cortical habitualmente es rica en neuronas estrelladas con axones que se ramifican localmente; en las cortezas sensitivas primarias estas neuronas reciben aferencias desde el tálamo, el relevo sensitivo principal desde la periferia. La capa V, y en menor grado la capa VI, contienen neuronas piramidales cuyos axones típicamente abandonan la corteza. Las neuronas piramidales generalmente más pequeñas de las capas II y III (que no son tan distintas como lo sugieren sus asignaciones en números romanos) tienen conexiones fundamentalmente corticocorticales y la capa I contiene sobre todo neurópilo. Korbinian Brodmann, que a comienzos del siglo XX dedicó su carrera a un análisis de las regiones encefálicas distinguidas de esta forma, describió aproximadamente 50 regiones corticales o áreas citoarquitectónicas distintas (veáse fig. 25-2B). Estas características estructurales de la corteza cerebral siguen figurando de manera importante en la mayor parte de los análisis del encéfalo, sobre todo en la correlación estructural/funcional de regiones intensamente estudiadas como las cortezas sensitiva primaria y motora primaria.

No todo el manto cortical es una neocorteza de seis capas. Por ejemplo el hipocampo, que se ubica en la profundidad del lóbulo temporal y ha sido implicado en la adquisición de las memorias declarativas (véase cap. 30), tiene sólo tres o cuatro láminas. La corteza del hipocampo se considera evolutivamente más primitiva y por consiguiente se la denomina *arquicorteza* para distinguirla de la neocorteza de seis capas. Otro tipo de corteza presumiblemente más primitiva denominada *paleocorteza* (*paleo* =



Principales tipos de corteza en el manto cerebral, fundamentalmente sobre la base de la diferente cantidad de láminas evidentes en los cortes histológicos.

(continúa)

Recuadro A *(cont.)*

Una consideración más detallada de la laminación cortical

antiguo) en general tiene tres capas y se encuentra sobre la superficie ventral de los hemisferios cerebrales y a lo largo de la circunvolución del hipocampo en el lóbulo temporal medial.

No se conoce la importancia funcional de la diferente cantidad de láminas en la neocorteza, la arquicorteza y la paleocorteza, aunque parece probable que la mayor cantidad de capas en la neocorteza refleje un procesamiento más complejo de la información que en la arquicorteza o la paleocorteza. La similitud general de la estructura neocortical a través de todo el cerebro sugiere claramente la experiencia de un común denominador de la operación cortical, aunque nadie ha descifrado aún cuál es.

Una segunda diferencia importante en las fuentes de inervación de las cortezas de asociación es su *riqueza* en proyecciones directas desde otras áreas corticales, denominadas **conexiones corticocorticales** (véase fig. 25-3). En efecto, estas conexiones forman la mayor parte de las aferencias hacia las cortezas de asociación. Las conexiones corticocorticales homolaterales se originan en las cortezas sensitivas primaria y secundaria y las cortezas motoras primaria y secundaria y en otras cortezas de asociación dentro del mismo hemisferio. Estas conexiones también pueden surgir de las mismas o de diferentes regiones corticales en el hemisferio opuesto a través del cuerpo calloso y la comisura anterior, en cuyo caso se denominan en conjunto **conexiones interhemisféricas**. En las cortezas de asociación de los seres humanos y otros primates las conexiones corticocorticales a menudo forman bandas o columnas separadas en las que las bandas de proyecciones interhemisféricas están interdigitadas con bandas de proyecciones corticocorticales homolaterales.

Otra fuente importante de inervación de las áreas de asociación es subcortical y se origina en los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo, los núcleos noradrenérgicos y serotominérgicos de la formación reticular del tronco del encéfalo y los núcleos colinérgicos del tronco del encéfalo y el encéfalo anterior basal. Estas aferencias difusas se proyectan hacia capas corticales diferentes y, entre otras funciones, determinan el nivel del sensorio a lo largo de un espectro que varía desde el sueño profundo hasta un estado de alerta máxima (véase cap. 27).

En la figura 25-4 se resume el plan general de las conexiones de las cortezas de asociación. A pesar de este grado de interconectividad, no se debe suponer que las aferencias y las eferencias extensas de las cortezas de asociación implican que todo está simplemente conectado con todo en estas regiones. Por el contrario, cada corteza de asociación está definida por un subgrupo distinto aunque superpuesto de conexiones talámicas, corticocorticales y subcorticales. No obstante, es difícil extraer muchas conclusiones acerca del papel de estas diferentes áreas corticales únicamente sobre la base de la conectividad (esta información, en cualquier caso, es muy limitada para las cortezas de asociación humanas; la mayor parte de las pruebas provienen de estudios de trazado anatómico realizados en primates no humanos, complementados con el

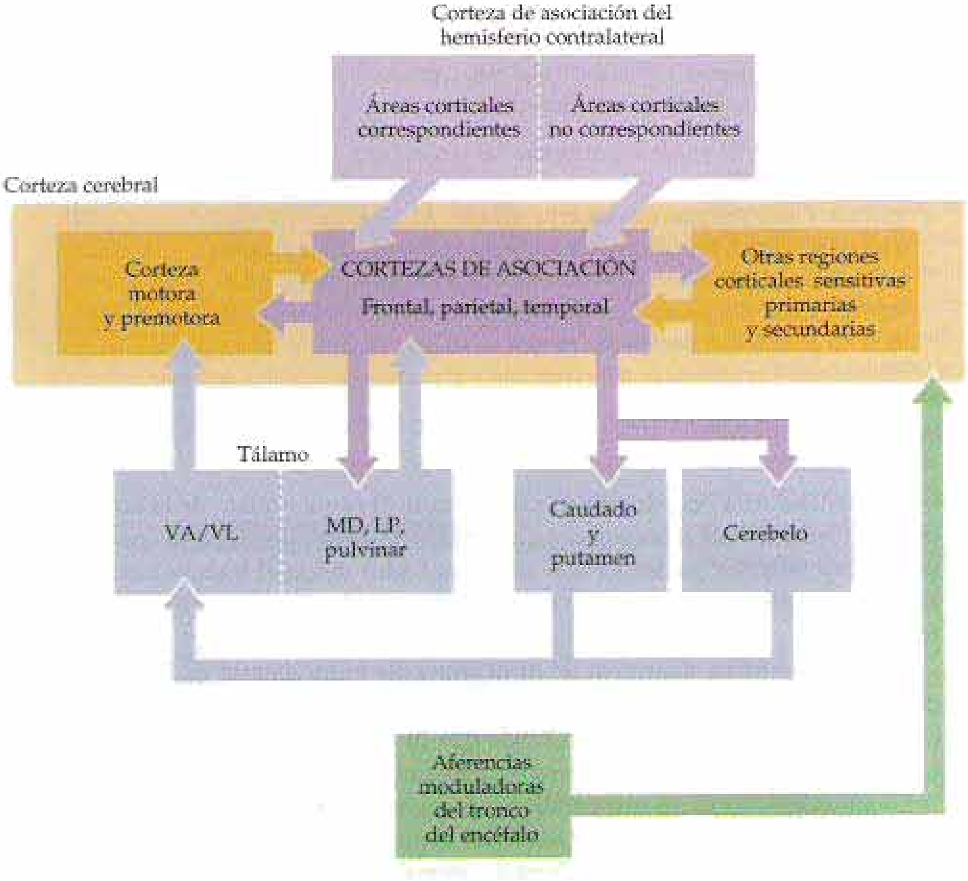

Corteza de asociación del hemisferio contralateral
Áreas corticales correspondientes
Áreas corticales no correspondientes
Corteza cerebral
Corteza motora y premotora
CORTEZAS DE ASOCIACIÓN
Frontal, parietal, temporal
Otras regiones corticales sensitivas primarias y secundarias
Tálamo
VA/VL
MD, LP, pulvinar
Caudado y putamen
Cerebelo
Aferencias moduladoras del tronco del encéfalo

Fig. 25-4. Resumen de la conectividad global de las cortezas de asociación.

trazado de las vías que, con limitaciones, se puede realizar en el tejido encefálico humano post mortem). Por ende, las inferencias acerca de la función de las áreas de asociación humanas siguen dependiendo esencialmente de las observaciones efectuadas en pacientes con lesiones corticales. El daño en las cortezas de asociación de los lóbulos parietal, temporal y frontal, respectivamente, produce déficit cognitivos específicos que indican mucho sobre las operaciones y los propósitos de cada una de estas regiones. Estas deducciones han sido corroboradas en gran parte por los patrones de actividad neural observados en las regiones homólogas de los encéfalos de animales de experimentación y en los seres humanos mediante técnicas por imágenes no invasivas.

Lesiones en la corteza de asociación del lóbulo parietal: déficit de atención

En 1941 el neurólogo británico W. R. Brain comunicó tres casos de pacientes con lesiones unilaterales del lóbulo parietal en los que el problema principal consistía en diversos grados de dificultad atencional. Brain describió la deficiencia característica que presentaron estos pacientes del siguiente modo:

> Si bien no padecían de una pérdida de memoria topográfica ni una incapacidad para describir los caminos familiares, se perdían cuando iban de una habitación a otra en sus propias casas y siempre cometían el mismo error de elegir un giro hacia la

> derecha en lugar de hacia la izquierda o una puerta situada a la derecha en lugar de una ubicada a la izquierda. En cada caso existía una lesión masiva en la región parietooccipital derecha y se sugirió que esta ...producía falta de inatención o negligencia de la mitad izquierda del espacio externo.
>
> El paciente que no puede experimentar las sensaciones necesarias para la construcción de un esquema corporal puede reaccionar ante esa situación de varios modos diferentes. Puede recordar que las extremidades del lado izquierdo siguen estando allí o puede olvidarlas periódicamente hasta que se le recuerda su presencia. Este paciente puede tener una ilusión de su ausencia, es decir puede "sentirlas ausentes" aunque sepa que están allí; puede creer que están ausentes pero se permite que se lo convenza de lo contrario o, finalmente, su idea de su ausencia puede no ser pasible del razonamiento y la evidencia de lo contrario y constituir así una idea delirante.
>
> W. R. Brain, 1941 (*Brain* 64: págs. 257 y 264)

En general esta descripción es considerada el primer relato de la conexión entre las lesiones del lóbulo parietal y los déficit de la atención o la conciencia perceptiva. Muchos pacientes han sido estudiados desde el trabajo pionero de Brain y actualmente estos déficit se denominan **síndrome de negligencia contralateral**.

La característica distintiva de la negligencia contralateral es la incapacidad de prestar atención a los objetos o incluso al propio cuerpo en una porción del espacio, a pesar del hecho de que la agudeza visual, la sensibilidad somática y la capacidad motora se mantengan intactas. Los individuos afectados no comunican, no responden ni se orientan hacia los estímulos que se les presentan del lado del cuerpo (o del espacio visual) opuesto a la lesión (fig. 25-5). Estos pacientes también pueden tener dificultad para realizar tareas motoras complejas del lado desatendido, como por ejemplo vestirse, alcanzar objetos, escribir, dibujar y, en menor grado, orientarse hacia los soni-

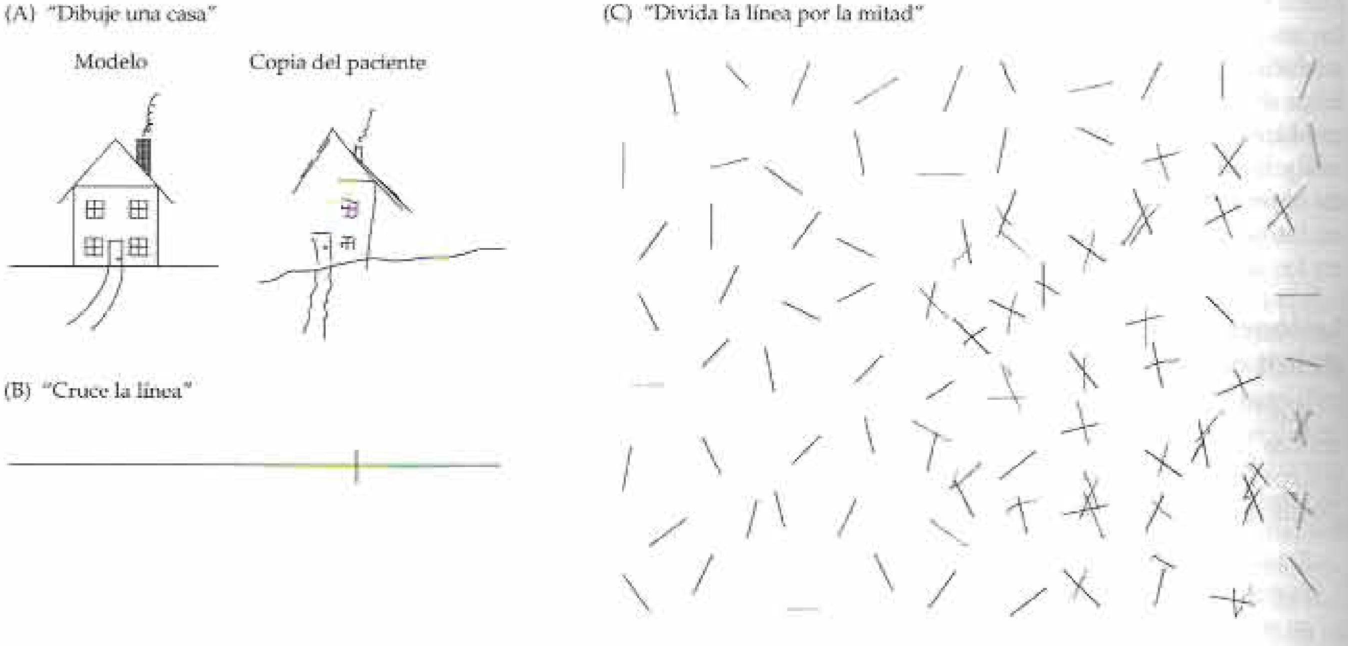


Fig. 25-5. Rendimiento característico en tareas visuoespaciales de individuos que sufrieron un síndrome de negligencia contralateral. En **A** se solicitó al paciente que dibujara una casa copiando la figura de la izquierda; a la derecha está la imitación del individuo. En **B** se le solicitó al paciente que trazara una línea vertical a través del centro (es decir que dividiera en dos) de una línea horizontal. En **C** se le solicitó al paciente que cruzara cada una de las líneas que se presentaban en la página. (A y B adaptadas de Posner y Raichle, 1994; C tomada de Blumenfeld, 2002.)

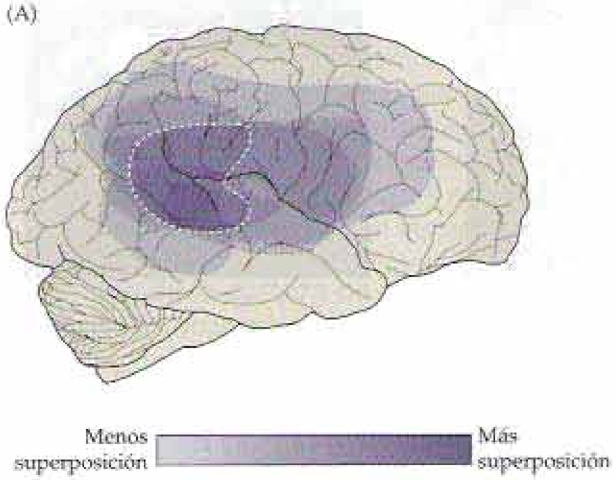
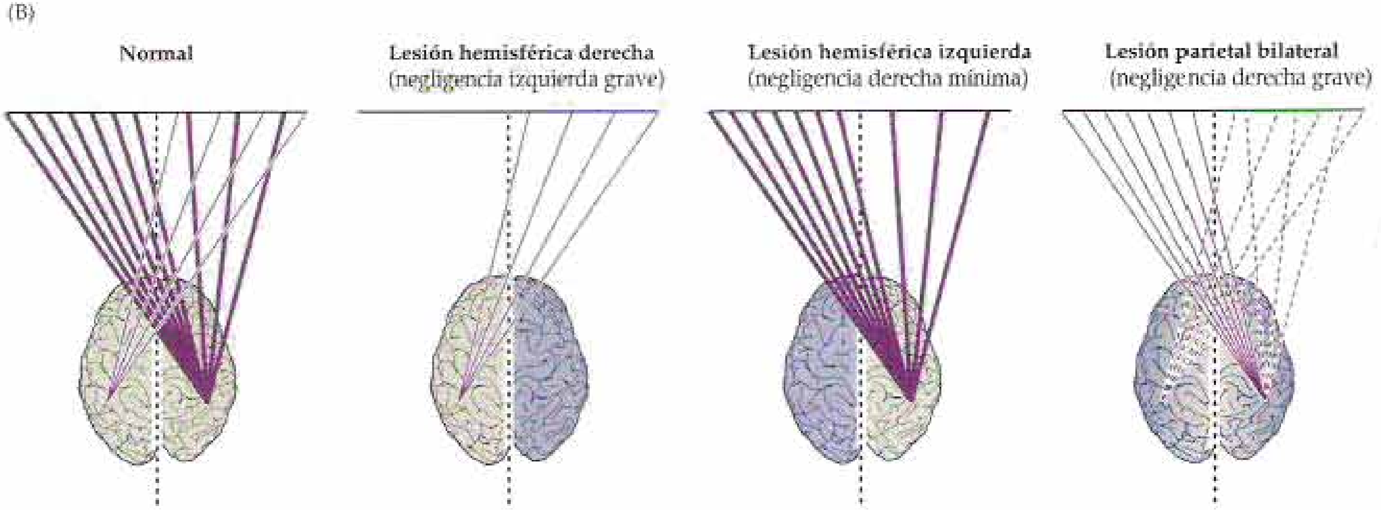
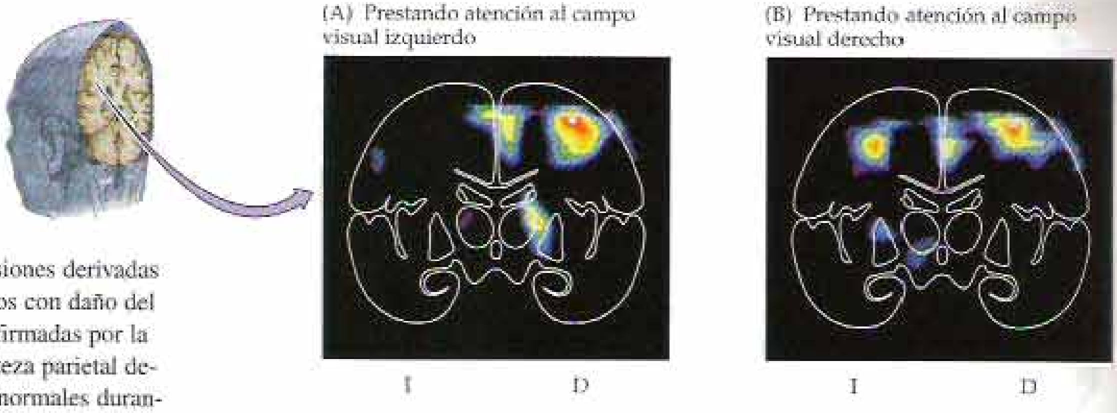


Fig. 25-6. Neuroanatomía de la atención. **A.** Composición de la localización de lesiones subyacentes en ocho pacientes con diagnóstico de síndrome de negligencia contralateral. Se determinó el sitio del daño mediante TC (véase el recuadro B del capítulo 1). Aunque las lesiones incluyen áreas corticales parietales, áreas frontales y el lóbulo temporal del hemisferio derecho, la región del lóbulo parietal derecho indicada por la línea rayada es la afectada más a menudo. **B.** Ilustración esquemática de la asimetría hemisférica en la atención inferida de pacientes con negligencia. En los individuos normales la corteza parietal derecha domina el control de la atención, como lo indican los rayos más gruesos. Una lesión parietal derecha (violeta) produce una negligencia izquierda grave, mientras que una lesión parietal izquierda sólo conduce a una negligencia derecha mínima debido a la atención preservada dentro del hemisferio derecho. Las lesiones parietales bilaterales producen negligencia derecha debido a la falta de procesamiento atento en ambos hemisferios. (A, tomada de Heilman y Valenstein, 1985; B, tomada de Blumenfeld, 2002.)


(B)
Normal
Lesión hemisférica derecha
(negligencia izquierda grave)
Lesión hemisférica izquierda
(negligencia derecha mínima)
Lesión parietal bilateral
(negligencia derecha grave)

dos (los déficit motores se denominan *apraxias*). Los signos de negligencia pueden ser tan sutiles como una falta transitoria de atención contralateral que mejora rápidamente cuando el paciente se recupera, o tan profundos como una negación permanente de la existencia del lado del cuerpo y del espacio extrapersonal opuestos a la lesión. Desde la descripción original de Brain de la negligencia contralateral y su relación con las lesiones del lóbulo parietal, en general se ha aceptado que la corteza parietal, sobre todo el lóbulo parietal inferior, es la región cortical primaria (pero no la única región) que gobierna la atención (fig. 25-6A).

Es importante señalar que el síndrome de negligencia contralateral se asocia específicamente con el daño de la corteza parietal *derecha*. Se cree que la distribución desigual de esta función cognitiva particular entre los hemisferios surge porque la corteza parietal derecha media la atención tanto de las mitades derecha e izquierda del cuerpo como del espacio extrapersonal mientras que el hemisferio izquierdo media la atención fundamentalmente del lado derecho (fig. 25-6B). Por ende, las lesiones parietales izquierdas tienden a ser compensadas por el hemisferio derecho intacto. Por el contrario, cuan-


(A) Prestando atención al campo visual izquierdo

(B) Prestando atención al campo visual derecho

Fig. 25-7. Las impresiones derivadas de pacientes neurológicos con daño del lóbulo parietal, son confirmadas por la gran actividad de la corteza parietal derecha de los individuos normales durante la tareas que requieren atención. **A.** Se le ha solicitado a un individuo que preste atención a objetos del campo visual izquierdo; sólo se activa la corteza parietal derecha. **B.** Cuando se desplaza la atención del campo visual izquierdo al derecho la corteza parietal derecha se mantiene activa pero también se aprecia actividad en la corteza parietal izquierda. Esta disposición implica que el daño del lóbulo parietal izquierdo no genera heminegligencia derecha porque el lóbulo parietal derecho también regula esta función. (Tomada de Posner y Raichle, 1994.)

do se lesiona la corteza parietal derecha, no existe ninguna capacidad compensatoria en el hemisferio izquierdo para mediar la atención del lado izquierdo del cuerpo o del espacio extrapersonal.

Las imágenes no invasivas de la actividad del lóbulo parietal obtenidas durante tareas de atención específicas llevadas a cabo por individuos normales han confirmado esta interpretación. Estos estudios muestran que el flujo sanguíneo aumenta *tanto* en la corteza parietal derecha como en la izquierda cuando se les solicita a los individuos que realicen tareas en el campo visual *derecho* que requieren una atención selectiva a distintos aspectos de un estímulo visual, como su forma, velocidad o color. En cambio, cuando se presenta un estímulo similar en el campo visual *izquierdo* sólo se activa la corteza parietal *derecha* (fig. 25-7). Durante la realización de estas tareas también existen indicios de un aumento de la actividad en la corteza frontal derecha (véase fig. 25-6A). Esta última observación sugiere que algunas regiones ubicadas por fuera del lóbulo parietal también contribuirían al comportamiento atento y tal vez a ciertos aspectos de la patología de los síndromes de negligencia. Sin embargo, globalmente el mapeo metabólico es compatible con el hecho clínico de que la negligencia contralateral típica se origina en una lesión parietal derecha y apoya la idea más amplia de la especialización hemisférica en la atención, en concordancia con la especialización hemisférica en algunas otras funciones cognitivas (véase más adelante y cap. 26).

Es interesante señalar que los pacientes con negligencia contralateral no tienen simplemente una deficiencia en su capacidad de prestar atención al campo visual izquierdo sino también en general a no prestar atención al lado izquierdo de los objetos. Por ejemplo, cuando se les solicita que crucen líneas distribuidas en todo el campo visual, los pacientes con negligencia contralateral tienden a dividir en dos más líneas del lado derecho del campo que del izquierdo, lo que es compatible con una interrupción de la atención del campo visual izquierdo (véase fig. 25-5C). Sin embargo, las líneas que dibujan suelen estar desviadas hacia el lado derecho de cada línea no vertical, dondequiera que se encuentre la línea en el campo visual. Estas observaciones sugieren que la capacidad de atención dependería de un marco de referencia vinculado con las localizaciones de los objetos y sus dimensiones relativas.

Las interrupciones de los marcos de referencia espaciales también se asocian con lesiones de la corteza parietal que son más dorsales y mediales que las típicamente asociadas con la negligencia clásica. Este daño a menudo se presenta como una tríada de déficit visuoespaciales conocida como síndrome de Balint (en honor a un neurólogo austrohúngaro). Estos tres signos son la incapacidad para percibir las partes de una escena visual compleja como un todo (*simultagnosia*), los déficit del alcance guiado visualmente (*ataxia óptica*) y la dificultad para el barrido voluntario de las escenas visuales (*apraxia ocular*). A diferencia de la negligencia clásica, la ataxia óptica y la apraxia ocular en los casos típicos remiten cuando los movimientos son guiados por señales no visuales. Estas observaciones sugieren que la corteza parietal participaría en la construcción de las representaciones espaciales que pueden guiar tanto la atención como el movimiento.

Lesiones en la corteza de asociación del lóbulo temporal: déficit de reconocimiento

Las pruebas clínicas obtenidas en pacientes con lesiones de la corteza de asociación del lóbulo temporal indican que una de las funciones principales de esta parte del encéfalo es el reconocimiento y la identificación de los estímulos a los que se presta atención, sobre todo los estímulos complejos. Por consiguiente, el daño en cualquiera de los lóbulos temporales puede producir problemas de reconocimiento, identificación y denominación de diferentes categorías de objetos. Estos trastornos, denominados en conjunto **agnosias** (del griego "no conocer"), son muy diferentes de los síndromes de negligencia. Como ya se explicó, los pacientes con daño en el lóbulo parietal derecho a menudo niegan el conocimiento de la información sensitiva en el campo visual izquierdo (y en general están menos atentos al lado izquierdo de los objetos), a pesar del hecho de que los sistemas sensitivos están intactos (en los casos típicos un individuo con síndrome de negligencia contralateral retira su brazo izquierdo en respuesta a un pinchazo, aun cuando puede negar la existencia de su brazo). Por otra parte, los pacientes con agnosia reconocen la presencia de un estímulo pero no pueden comunicar exactamente qué es. Estos últimos trastornos pueden tener tanto un aspecto léxico (una mezcla de símbolos verbales u otros símbolos cognitivos con estímulos sensitivos; véase cap. 26) como un aspecto mnemónico (una falla para recordar estímulos cuando se vuelve a enfrentar con ellos; véase cap. 30).

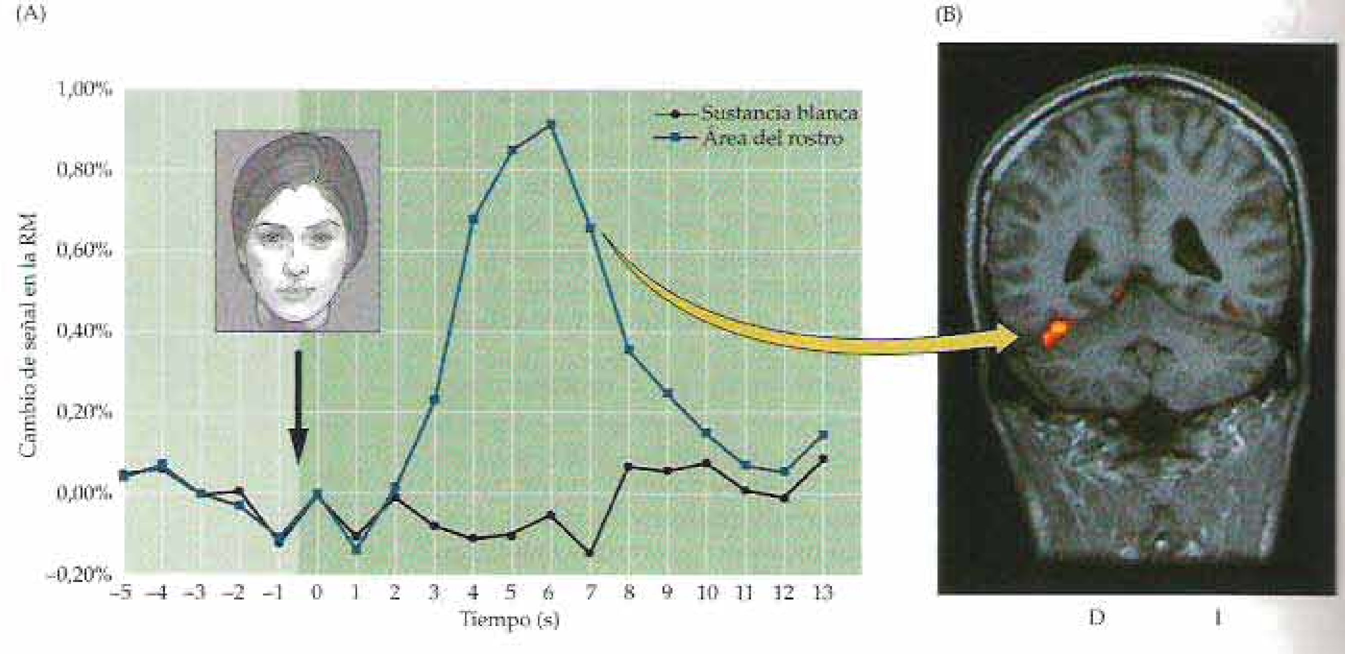
Una de las agnosias posteriores al daño de la corteza de asociación temporal mejor estudiada en los seres humanos es la incapacidad para reconocer e identificar rostros. Este trastorno, denominado **prosopagnosia** (del griego *prosopo*, que significa "rostro" o "persona"), fue reconocido por los neurólogos a fines del siglo XIX y sigue siendo un área de intensa investigación. Después del daño en la corteza del lóbulo temporal inferior, en los casos típicos del lado derecho, los pacientes a menudo no pueden identificar a individuos familiares por sus características faciales y en algunos casos no pueden reconocer en absoluto un rostro. No obstante, son perfectamente conscientes de que se presenta algún tipo de estímulo visual y pueden describir sin dificultad aspectos o elementos particulares de él.

Un ejemplo es el caso de L. H., un paciente descrito por el neuropsicólogo N. L. Etcoff y sus colegas. (El uso de las iniciales para identificar a pacientes neurológicos en los trabajos publicados es una práctica estándar.) Este pastor y trabajador social de 40 años había sufrido un traumatismo de cráneo grave como resultado de un accidente automovilístico cuando tenía 18 años. Después de su recuperación L.H. no pudo reconocer los rostros familiares, comunicar que eran familiares o responder preguntas acerca de los rostros de memoria. No obstante, pudo llevar a cabo una vida bastante normal y productiva. L.H. todavía podía identificar a otros objetos comunes, discriminar diferencias sutiles de forma y reconocer el sexo, la edad e incluso el "parecido" de los rostros. Además, podía identificar a personas particulares por algunas señales no faciales como la voz, la forma del cuerpo y la marcha. La única otra categoría de estímulos visuales que tenía dificultad para reconocer era la de los animales y sus expresiones, aunque en este caso el deterioro no era tan grave como en el caso de los rostros humanos. Las imágenes encefálicas no invasivas revelaron que la prosopagnosia de L.H. era el resultado del daño en el lóbulo temporal derecho.

Más recientemente los estudios por imágenes realizados en individuos normales han confirmado que la corteza temporal inferior media el reconocimiento de los rostros y que algunas regiones cercanas son responsables de funciones de reconocimiento categóricamente diferentes (fig. 25-8). En general las lesiones en la corteza temporal derecha conducen a la agnosia para los rostros y los objetos mientras que las lesiones de las regiones correspondientes de la corteza del lóbulo temporal izquierdo suelen producir dificultades con el material relacionado con el lenguaje. (Recuérdese que la corteza auditiva primaria se encuentra sobre la cara superior del lóbulo temporal; como se describirá en el próximo capítulo, la corteza adyacente a la corteza auditiva en el lóbulo temporal izquierdo está vinculada específicamente con el lenguaje.) Las lesiones que producen déficit de reconocimiento se encuentran en la corteza temporal inferior en la denominada circunvolución fusiforme o cerca de ella; las que producen problemas relacionados con el lenguaje en el lóbulo temporal izquierdo suelen hallarse sobre la superficie lateral de la corteza. En consecuencia con estas conclusiones, la estimulación cortical directa en individuos en los que se mapean los lóbulos temporales para la neurocirugía (generalmente para la extirpación de un foco epiléptico) pueden presentar una prosopagnosia transitoria como consecuencia de esta activación anormal de las regiones relevantes de la corteza temporal derecha.

La prosopagnosia y las agnosias relacionadas que involucran objetos son casos específicos de una amplia gama de déficit funcionales que tienen como

Fig. 25-8. Imágenes encefálicas funcionales del lóbulo temporal durante el reconocimiento de rostros. **A.** Estímulo de un rostro presentado a un individuo normal en el momento indicado por la flecha. El gráfico muestra el cambio de actividad en el área correspondiente del lóbulo temporal derecho. **B.** Localización de la actividad mediante RMf en el lóbulo temporal inferior derecho. (Cortesía de Greg McCarthy.)



característica distintiva la incapacidad para reconocer un estímulo sensitivo complejo como familiar e identificar y nombrar ese estímulo como una entidad significativa en el ambiente. De acuerdo con la lateralidad, la localización y el tamaño de la lesión, en la corteza temporal las agnosias pueden ser tan específicas como las relacionadas con los rostros humanos o tan generales como la incapacidad para nombrar la mayor parte de los objetos familiares.

Lesiones en la corteza de asociación del lóbulo frontal: déficit de planificación

Los déficit funcionales que resultan del daño en el lóbulo frontal humano son diversos y devastadores, sobre todo si están afectados ambos hemisferios. Esta amplia gama de efectos clínicos surge del hecho de que la corteza frontal incluye un repertorio más amplio de funciones que cualquier otra región neocortical (lo que es compatible con el hecho de que el lóbulo frontal de los seres humanos y otros primates es el más grande de los lóbulos encefálicos y comprende una cantidad mayor de áreas citoarquitectónicas).

La naturaleza particularmente devastadora de los déficit conductuales posteriores al daño en el lóbulo frontal refleja el papel que desempeña esta parte del encéfalo en el mantenimiento de lo que normalmente se considera la "personalidad" de un individuo. La corteza frontal integra la información perceptual compleja de las cortezas sensitivas y motoras y de las cortezas de asociación parietal y temporal. El resultado es una apreciación del propio individuo en relación con el mundo que permite planificar y ejecutar normalmente los comportamientos. Cuando esta capacidad resulta comprometida, el individuo afectado a menudo tiene dificultad para llevar a cabo los comportamientos complejos que son apropiados para las circunstancias. No es sorprendente que estas deficiencias en la capacidad normal de ajustar los comportamientos que se van desarrollando a las demandas presentes y futuras se interpreten como un cambio en el "temperamento" del paciente.

El primer caso que llamó la atención acerca de las consecuencias del daño en el lóbulo frontal fue el de Phineas Gage, un hombre que trabajaba en el Ferrocarril Rutland and Burlington de Vermont a mediados del siglo XIX. En esa época la forma convencional de hacer estallar la roca era apisonar pólvora en un agujero con una pesada barra de metal. Gage, el popular y respetado maestro de obras de la cuadrilla, estaba realizando este procedimiento un día de 1848 cuando la barra para apisonar generó una chispa en la pólvora que produjo una explosión que impulsó la barra, de aproximadamente un metro de longitud y 4 o 5 centímetros de diámetro, a través de su órbita (cavidad ocular) izquierda, con la destrucción de gran parte de la porción frontal de su encéfalo en el proceso (véase la ilustración de la página 680). Gage, que no perdió la conciencia en ningún momento, fue llevado rápidamente a un médico local que trató su herida. Se instaló una infección, que presumiblemente destruyó tejido adicional del lóbulo frontal, y Gage estuvo inválido durante varios meses. Finalmente se recuperó y según su aspecto externo se hallaba nuevamente bien. Sin embargo, los que conocían a Gage estaban profundamente conscientes de que no era el "mismo" individuo que había sido antes. En virtud de este accidente una persona moderada, trabajadora y absolutamente decente se había convertido en un gamberro poco considerado y desmedido que ya no podía afrontar las relaciones sociales normales ni el tipo de planificación práctica que le habían permitido el éxito social y económico de que disfrutaba antes.

El médico que asistió a Gage hasta su muerte en 1863 resumió como sigue sus impresiones acerca de la personalidad del paciente:

> Gage es cambiante, irrespetuoso, por momentos se permite las blasfemias más groseras (lo que antes no era su costumbre); no manifiesta la menor deferencia hacia sus compañeros, se muestra impaciente por las restricciones o los consejos cuando entran en conflicto con sus deseos; a veces es obstinado de modo pertinaz pero caprichoso y vacilante; imagina muchos planes para su actuación futura, que son abandonados a su vez por otros que le parecen más factibles. Un niño por su capacidad intelectual y sus manifestaciones, tiene las pasiones animales de un hombre fuerte. Si bien no tenía preparación escolar, antes del accidente poseía una mente bien equilibrada y quienes lo conocían, lo consideraban un hombre de negocios sagaz e inteligente, enérgico y constante en la ejecución de sus planes. En este sentido, su mente había cambiado de modo radical, por lo que sus amigos y conocidos decían que "ya no era Gage".
>
> J. M. Harlow, 1868 (*Publications of the Massachussets Medical Society* 2: 339-340)

Otro caso clásico de déficit del lóbulo frontal fue el de un paciente seguido durante muchos años por el neurólogo R. M. Brickner durante las décadas de 1920 y 1930. Joe A. como Brickner llamaba a su paciente, era un corredor de bolsa que a los 39 años había sido sometido a la resección bilateral del lóbulo frontal debido a un tumor de grandes dimensiones. Después de la operación Joe A. no presentaba déficit sensitivos o motores evidentes; podía hablar y comprender la comunicación verbal y tenía conciencia de las personas, los objetos y el orden temporal de su entorno. Joe A. reconocía su enfermedad y conservaba un nivel intelectual elevado, juzgado por su capacidad para jugar muy bien a las damas. No obstante, su personalidad había sufrido un cambio espectacular. Este hombre anteriormente reprimido y modesto se jactaba de proezas profesionales, físicas y sexuales, mostraba pocas limitaciones en la conversación y era incapaz de sostener lo que decía frente a su audiencia. Como en el caso de Gage, había perdido gran parte de su capacidad de planificar el futuro, así como gran parte de su iniciativa y creatividad anteriores. Aun cuando conservaba la capacidad de aprender procedimientos complejos, no podía retornar al trabajo y dependía del apoyo y el cuidado de su familia.

Los efectos del daño difuso en el lóbulo frontal documentados por estos estudios de casos abarcan una amplia gama de discapacidades cognitivas, que incluyen el deterioro de las restricciones, un pensamiento desordenado, la perseveración (es decir la repetición del mismo comportamiento) y la incapacidad de planificar una acción apropiada. Algunos estudios recientes de pacientes con daño focal en regiones particulares del lóbulo frontal también sugieren que algunos de los procesos que subyacen a estos déficit podrían tener una localización anatómica en la que las funciones de la memoria de trabajo (véase cap. 30) se ubicarían más dorsolateralmente y las funciones de planificación y limitación social se ubicarían más ventromedialmente. Algunas de estas funciones pueden ser evaluadas clínicamente con pruebas estandarizadas como la Wisconsin Card Sorting Task (Tarea de selección de tarjetas de Wisconsin) para la planificación (véase recuadro C), la tarea de respuesta diferida para la memoria de trabajo y la tarea "ir-no ir" para la inhibición de las respuestas inapropiadas. Todas estas observaciones son compatibles con la idea de que el común denominador de las funciones cognitivas que cumple la corteza frontal es la selección, la planificación y la ejecución del comportamiento apropiado, sobre todo en los contextos sociales.

Recuadro B

Psicocirugía

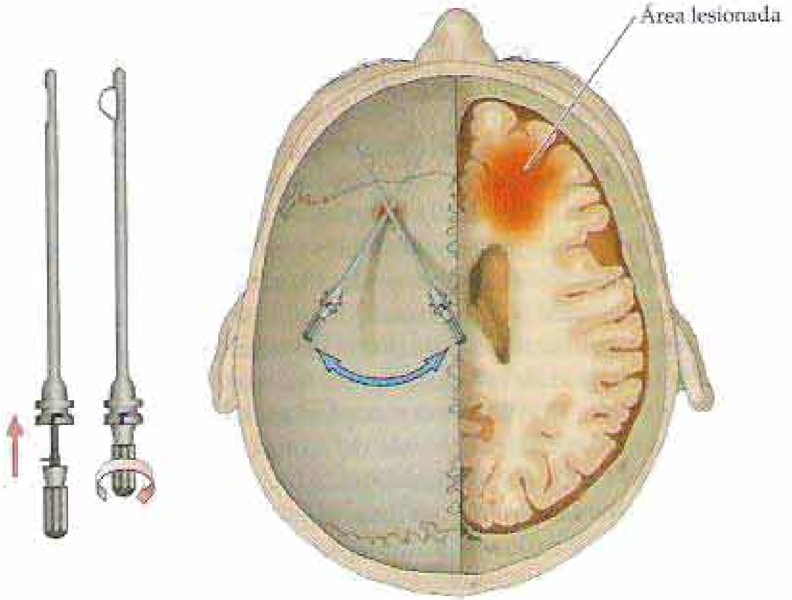
Todas las consecuencias de la destrucción del lóbulo frontal han sido muy bien documentadas por una práctica perturbadora aunque fascinante en el ejercicio médico del siglo XX. Durante el período comprendido entre 1935 y la década de 1940 la destrucción neuroquirúrgica del lóbulo frontal (lobotomía o leucotomía frontal) era un tratamiento popular para algunos trastornos mentales. Se realizaron más de 20.000 de estos procedimientos, sobre todo en los Estados Unidos.

El entusiasmo por este enfoque de la enfermedad mental creció a partir del trabajo de Egas Moniz, un respetado neurólogo portugués que, entre otros logros, realizó un trabajo pionero sobre angiografía cerebral antes de convertirse en el principal defensor de la psicocirugía. Moniz se dio cuenta de que los lóbulos frontales eran importantes en la estructura de la personalidad y el comportamiento y arribó a la conclusión de que interferir en la función del lóbulo frontal podría alterar el curso de enfermedades mentales como la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos crónicos. Moniz también se dio cuenta de que sería relativamente fácil lograr la destrucción del lóbulo frontal y, con la ayuda de Almeida Lima, un neurocirujano colega, introdujo un procedimiento neuroquirúrgico sencillo para destruir indiscriminadamente la mayor parte de las conexiones entre el lóbulo frontal y el resto del encéfalo (véase la figura).

En los Estados Unidos el neurólogo Walter Freeman, de la George Washington University School of Medicine, en colaboración con el neurocirujano James Watts, se convirtió en un defensor igualmente entusiasta de este enfoque. Freeman, que dedicó su vida a tratar a una amplia variedad de pacientes con trastornos mentales de este tipo popularizó una forma del procedimiento que se podía llevar a cabo bajo anestesia local y viajó mucho a través de los Estados Unidos para demostrar la técnica y estimular su uso.

Aunque en forma retrospectiva es fácil criticar este fanatismo en ausencia de indicios o de una buena teoría, es importante recordar que los agentes psicotrópicos eficaces no estaban disponibles entonces y los pacientes que sufrían muchos de los trastornos por los cuales se realizaban leucotomías estaban confinados en condiciones de custodia que en el mejor de los casos eran deprimentes y en el peor brutales. Ayudar a un paciente relativamente tratable, si bien con una alteración permanente de la personalidad, sin duda parecía la más humana de las elecciones difíciles que enfrentaban los psiquiatras y otras personas que manejaban a estos pacientes en ese período.

Con el advenimiento de agentes psicotrópicos cada vez más eficaces a fines de la década de 1940 y comienzos de la de 1950, la lobotomía frontal desapareció rápidamente como estrategia psicoterápica pero no antes de que Moniz recibiera el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1949. La historia de esta práctica instructiva de la medicina moderna ha sido convincentemente contada por Eliot Valenstein y su libro sobre la elevación y la caída de la psicocirugía debe ser leído por todo aquel que contemple una carrera en neurología, neurocirugía o psiquiatría.



Técnica quirúrgica para la leucotomía frontal bajo anestesia local descrita y recomendada por Egas Moniz y Almeida Lima. Se insertaba el "leucótomo" en el encéfalo aproximadamente en los ángulos que se muestran. Cuando el leucótomo estaba colocado, se extendía un "bisturí" de alambre y se rotaba el mango. El lado derecho de la figura muestra un corte horizontal del encéfalo (paralelo a la parte superior del cráneo) con la estimación de Moniz del daño causado por el procedimiento. (Tomado de Moniz, 1937.)

(continúa)

Recuadro B *(cont.)*

Psicocirugía

Bibliografía

BRICKNER, R. M. (1932) An interpretation of function based on the study of a case of bilateral frontal lobectomy. Proceedings of the Association for the Research in Nervous and Mental Disorders 13: 259-351.

BRICKNER, R. M. (1952) Brain of patient A after bilateral frontal lobectomy: Status of frontal lobe problem. Arch. Neurol. Psychiatry 68: 293-313.

FREEMAN, W. Y J. WATTS (1942) *Psychosurgery: Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders.* Springfield, IL: Charles C. Thomas.

MONIZ, E. (1937) Prefrontal leukotomy in the treatment of mental disorders. Am. J. Psychiatry 93: 1379-1385.

VALENSTEIN, E. S. (1986) *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness.* New York: Basic Books.

Lamentablemente, los efectos del daño de los lóbulos frontales también han sido documentados por los muchos miles de lobotomías frontales ("leucotomías") realizadas en las décadas de 1930 y 1940 como medio para tratar la enfermedad mental (recuadro B). El crecimiento y la caída de esta "psicocirugía" proporcionan un ejemplo convincente de la fragilidad del juicio humano en el ejercicio médico y de los enfoques contradictorios de los neurólogos, los neurocirujanos y los psiquiatras en esa época para el tratamiento de la enfermedad mental.

"Neuronas de la atención" en la corteza parietal del mono

Las observaciones clínicas y anatomopatológicas realizadas a este respecto indican claramente funciones cognitivas distintas para los lóbulos parietal, temporal y frontal. Sin embargo, no proporcionan muchos datos sobre el modo en que el sistema nervioso representa esta información en las células nerviosas y sus interconexiones. Las aparentes funciones de las cortezas de asociación implicadas en las observaciones clínicas estimularon algunos estudios electrofisiológicos informativos en primates no humanos, sobre todo monos macacos (habitualmente rhesus).

Como en los seres humanos, una amplia gama de capacidades cognitivas de los monos son mediadas por las cortezas de asociación de los lóbulos parietal, temporal y frontal (fig. 25-9A). Además, estas funciones pueden ser evaluadas mediante paradigmas conductuales que permiten examinar las capacidades de atención, identificación y planificación: las funciones amplias asignadas respectivamente a las cortezas de asociación parietal, temporal y frontal en los seres humanos. Huelga decir que es mucho más práctico estudiar la actividad neuronal en relación con las funciones cognitivas en animales de experimentación. Con electrodos implantados se pueden obtener registros de neuronas aisladas en el encéfalo de monos en estado de vigilia para evaluar la actividad de las células individuales en las cortezas de asociación mientras realizan diversas tareas cognitivas (fig. 25-9B).

Un ejemplo consiste en las neuronas aparentemente relacionadas con las funciones de atención de la corteza parietal. Los estudios particulares sobre la electrofisiología celular y el comportamiento aprovechan el hecho de que es

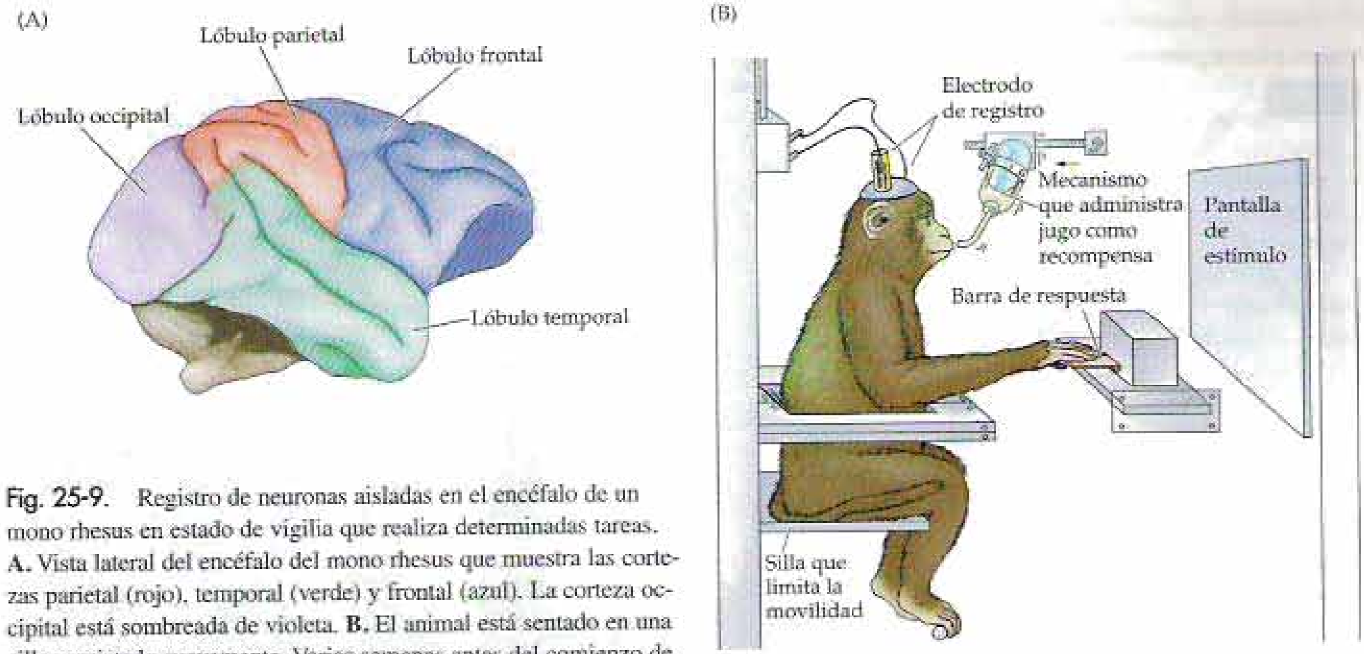


Fig. 25-9. Registro de neuronas aisladas en el encéfalo de un mono rhesus en estado de vigilia que realiza determinadas tareas. **A.** Vista lateral del encéfalo del mono rhesus que muestra las cortezas parietal (rojo), temporal (verde) y frontal (azul). La corteza occipital está sombreada de violeta. **B.** El animal está sentado en una silla y sujetado suavemente. Varias semanas antes del comienzo de la recolección de los datos se coloca un recipiente de registro a través del cráneo con una técnica quirúrgica estéril. Para los experimentos de registro electrofisiológico se inserta un microelectrodo de tungsteno a través de la duramadre y la aracnoides y en la corteza. La pantalla y la barra de respuesta por delante del mono son utilizadas para las pruebas conductuales. De esta forma se pueden controlar las neuronas individuales mientras el mono realiza tareas cognitivas específicas.

posible entrenar a los monos para que presten atención selectivamente a objetos o acontecimientos particulares y comuniquen su experiencia de distintas formas no verbales, habitualmente mirando un objeto o manipulando un interruptor. Así es posible identificar las neuronas sensibles a la atención por los cambios en la actividad neuronal asociados con cambios simultáneos en el comportamiento atento del animal. Como cabría esperar a partir de los indicios clínicos observados en los seres humanos, las neuronas de regiones específicas de la corteza parietal del mono rhesus se activan cuando el animal presta atención a un objeto pero no cuando ignora el mismo estímulo (fig. 25-10B).

En otro estudio se recompensaba a los monos con diferentes cantidades de jugo de fruta (un trato altamente conveniente) por prestar atención a cada uno de un par de objetos iluminados de forma simultánea (fig. 25-10C). No es sorprendente que la frecuencia con la cual cada mono prestaba atención a cada objeto variara con la cantidad de jugo que podía esperar por hacerlo. Además, la actividad de algunas neuronas en la corteza parietal también variaba sistemáticamente en función de la cantidad de jugo asociado con cada objeto y en consecuencia el grado de atención prestado por el mono al objeto. Por ende, la corteza parietal de los primates contiene neuronas que responden específicamente cuando el animal presta atención a un estímulo conductualmente significativo y la energía de la respuesta refleja el grado de atención prestado al estímulo.

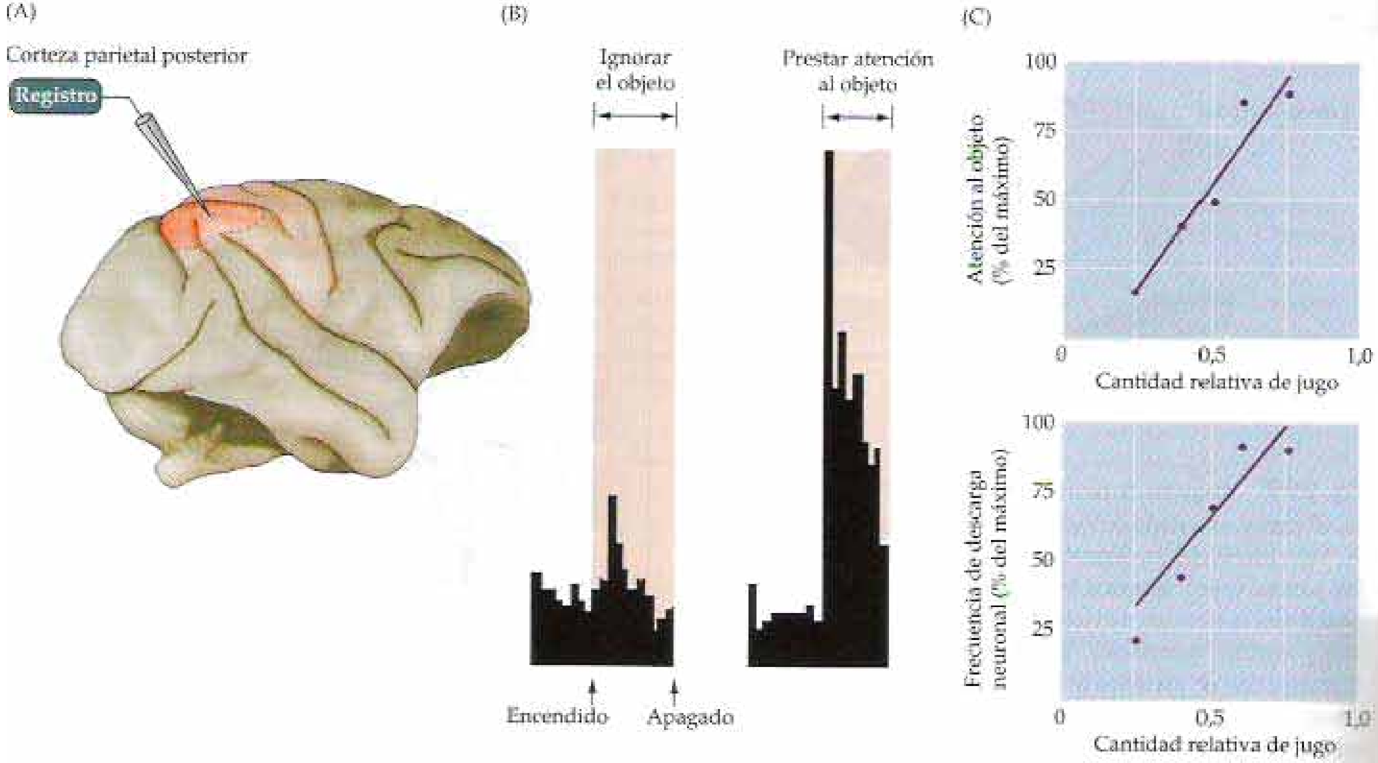


Fig. 25-10. Activación selectiva de neuronas en la corteza parietal de un mono rhesus en función de la atención (en este caso, la atención está dirigida a una luz asociada con una recompensa de jugo de frutas). **A.** Región de registro. **B.** Si bien el nivel basal de actividad de la neurona que se está estudiando aquí se mantiene sin ambios cuando el mono ignora un objeto visual (izquierda), la frecuencia de descarga aumenta espectacularmente cuando el mono presta atención al mismo estímulo (derecha). Los histogramas indican la frecuencia de potenciales de acción por unidad de tiempo. **C.** Cuando tiene la posibilidad de elegir dónde atender, el mono presta atención creciente a un objeto visual particular cuando puede esperar más recompensa de jugo de fruta por hacerlo (izquierda) y la frecuencia de descarga de una neurona parietal en estudio aumenta en concordancia (B, tomada de Lynch y col., 1977. C, tomado de Platt y Glimcher, 1999.)

"Neuronas del reconocimiento" en la corteza temporal del mono

En concordancia con los déficit de reconocimiento que presentan los seres humanos después de las lesiones en el lóbulo temporal, las neuronas cuyas respuestas se correlacionan con el reconocimiento de estímulos específicos están presentes en la corteza temporal de los monos rhesus (fig. 25-11). El comportamiento de estas neuronas en la vecindad del surco temporal superior generalmente es compatible con una de las funciones principales adjudicadas a la corteza temporal humana, a saber, el reconocimiento y la identificación de estímulos complejos. Por ejemplo, algunas neuronas en la circunvolución temporal inferior de la corteza del mono rhesus responden específicamente a la presentación del rostro de un mono. Estas células a menudo son muy selectivas; por consiguiente, algunas responden sólo a la vista frontal de un rostro y otras sólo a los perfiles (fig. 25-11B y C). Además, no es fácil engañar a las

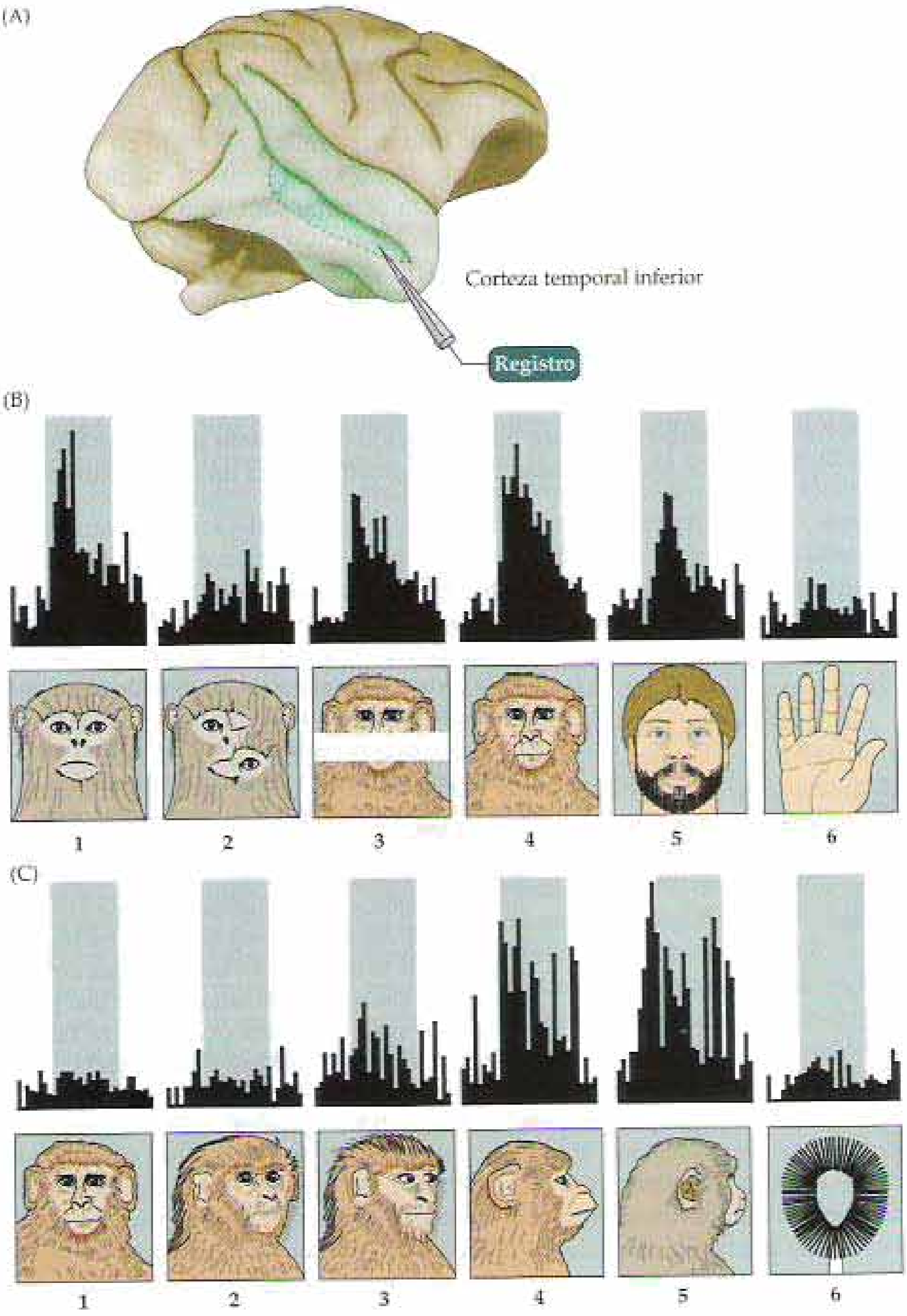


Fig. 25-11. Activación selectiva de las células de reconocimiento del rostro en la corteza temporal inferior de un mono rhesus. **A.** Región de registro. **B.** La neurona estudiada en este caso responde selectivamente a rostros observados de frente. Las partes mezcladas del rostro (estímulo 2) o los rostros con partes omitidas (estímulo 3) no producen una respuesta máxima. La célula responde mejor a diferentes rostros de monos, mientras estén completos y se visualicen de frente (estímulo 4); también responde a un rostro humano con barba (estímulo 5), aunque no tan enérgicamente. Un estímulo irrelevante (una mano; estímulo 6) no produce una respuesta. **C.** En este ejemplo la neurona estudiada responde a perfiles de rostros. Un rostro visualizado de frente (estímulo 1), 30° (estímulo 2) o 60° (estímulo 3) no es tan eficaz como un perfil verdadero (estímulo 4). La neurona responde a los perfiles de diferentes monos (estímulo 5) pero no a un estímulo irrelevante (un cepillo; estímulo 6). (Tomado de Desimone y col., 1984.)

células. Cuando se presentan partes de rostros u objetos por lo común similares estas células no responden.

En principio, es poco probable que estas "células del rostro" estén moduladas para rostros u objetos específicos y hasta ahora no se han encontrado células que sean selectivas para un rostro particular. Sin embargo, no es difícil imaginar que distintas poblaciones de neuronas que responden de forma diferente a distintas características de los rostros u otros objetos puedan actuar en conjunto para permitir el reconocimiento de estos estímulos sensitivos complejos. De hecho, algunos estudios recientes han sugerido que las neuronas de la corteza temporal podrían pueden estar organizadas en una disposición columnar similar a la de la corteza visual primaria (véase cap. 11). Se considera que cada columna representa las diferentes organizaciones de las características complejas que forman un objeto, mientras que el centro de la actividad neuronal en el interior de este mapa indica el objeto en vista. De acuerdo con esta idea general, las imágenes ópticas (véase recuadro C en el capítulo 11) de la superficie de la corteza cerebral muestran que se activan grandes poblaciones de neuronas cuando los monos observan un objeto que comprende varias características geométricas diferentes. La localización de esta actividad en las capas superiores de la corteza se desplaza sistemáticamente cuando se alteran en forma sistemática las características de los objetos, por ejemplo la orientación de un rostro (fig. 25-12). Estas observaciones adicionales sugieren que la identificación de los objetos dependería más de las señales graduadas que posee una población de neuronas que de las eferencias específicas de una o algunas células selectivas para un objeto particular.

(A)

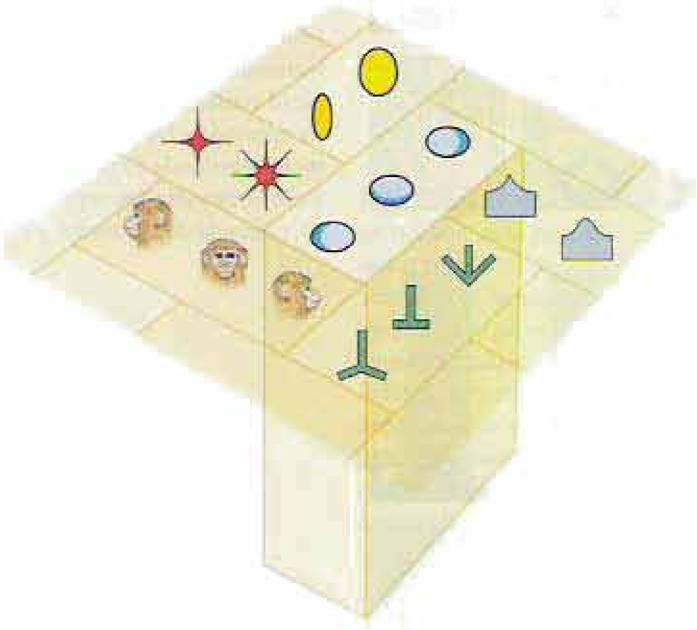
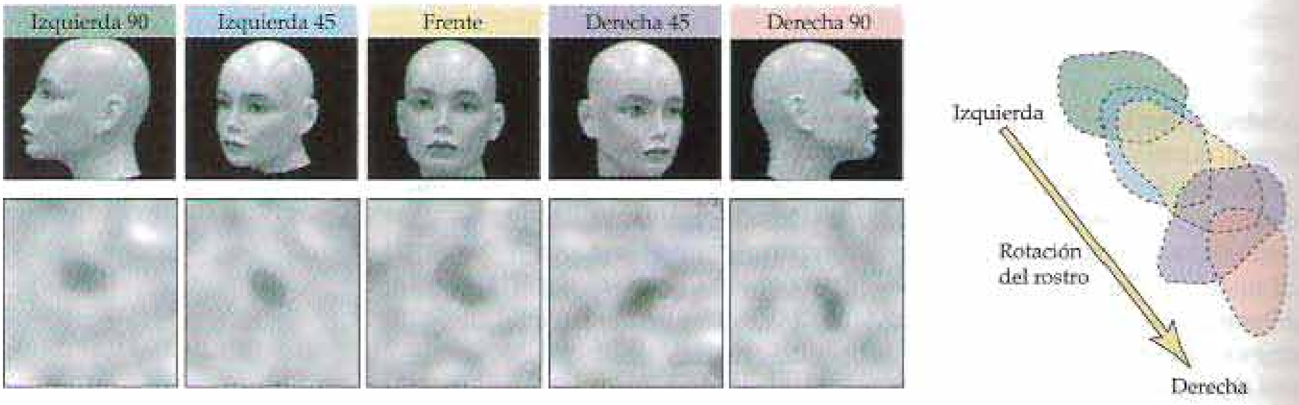


Fig. 25-12. Topografía de la representación de los objetos. **A.** Diagrama de la posible organización columnar de las representaciones de objetos en la corteza inferotemporal. Se considera que cada columna cortical señala una clase de objeto o un punto de vista particular, con transiciones relativamente suaves entre las características de los objetos entre las columnas. **B.** Movimiento sistemático de la región activa de la corteza inferotemporal con la rotación del rostro. Se obtuvieron imágenes ópticas de señal intrínseca (abajo) para las vistas de cinco posiciones diferentes del rostro. A la derecha se muestran los contornos que circunscriben una activación cortical importante para estas cinco vistas diferentes. (A, tomado de Tanaka, 2001; B, tomada de Wang y col., 1996.)

(B)



"Neuronas de la planificación" en la corteza frontal del mono

Los indicios clínicos obtenidos en seres humanos acerca de la función de las cortezas de asociación frontales, han sido conformadas por la identificación de neuronas en las cortezas frontales de monos rhesus que parecen participar específicamente en la planificación.

La prueba conductual utilizada para estudiar las células de la corteza frontal en los monos se denomina **tarea de respuesta retardada** (fig. 25-13A). Se usan variantes de esta tarea para evaluar la función del lóbulo frontal en distintas situaciones, que incluyen la evaluación clínica de la función del lóbulo frontal en los seres humanos (recuadro C). En la tarea de respuesta retardada el mono observa al experimentador que coloca un trozo de alimento en uno de dos recipientes; después ambos recipientes se cubren. Con posterioridad se baja una pantalla durante un intervalo de algunos segundos a varios minutos (el retardo). Cuando se levanta la pantalla el mono tiene una sola posibilidad de descubrir el recipiente que contiene el alimento y recibir la recompensa. Por ende, el animal debe decidir que desea el alimento, aordarse de dónde se lo colocó, recordar que la tapa debe ser retirada para obtenerlo y mantener disponible toda esta información durante el retardo para poder utilizarla a fin de conseguir la recompensa. La capacidad del mono para llevar a cabo esta tarea disminuye o desaparece si se destruye bilateralmente el área anterior a la región motora de la corteza frontal: denominada corteza prefrontal (lo que coincide con los hallazgos clínicos en pacientes humanos).

Algunas neuronas de la corteza prefrontal, sobre todo las que se encuentran en el surco principal y a su alrededor (fig. 25-13B), se activan cuando los monos realizan la tarea de respuesta retardada y su actividad es máxima durante el período de retardo, como si su descarga representara la información acerca de la localización del trozo de alimento que se ha mantenido a partir de la presentación del ensayo (es decir, la información cognitiva necesaria para guiar el comportamiento cuando se levanta la pantalla; fig. 25-12C y D). Estas neuronas retornan a un nivel bajo de actividad durante la fase motora real de la tarea, lo que sugiere que representarían la memoria de trabajo y la planificación (véase cap. 30) y no el propio movimiento real. Las neuronas específicas del retardo en la corteza prefrontal también son activas en monos que han sido entrenados para realizar una variante de la tarea de respuesta retardada en la cual se producen movimientos bien aprendidos en ausencia de cualquier señal. Es evidente que estas neuronas son igualmente capaces de utilizar la información almacenada para guiar el comportamiento. Por consiguiente, si un mono es entrenado para asociar los movimientos oculares dirigidos a una estructura diana particular con una recompensa retardada las neuronas asociadas con el retardo en la corteza prefrontal producirán una descarga durante el retardo, aun cuando el mono mueva sus ojos hacia la región apropiada del campo visual en ausencia de la estructura diana.

Además de mantener la información cognitiva durante retardos breves algunas neuronas de la corteza prefrontal también parecen participar directamente en una planificación a más largo plazo de las secuencias de movimientos. Cuando se entrena a los monos para que realicen una secuencia motora, como por ejemplo mover un interruptor hacia la izquierda, luego hacia la derecha y luego nuevamente hacia la izquierda, algunas neuronas de la corteza prefrontal descargan en un punto particular en la secuencia (como la tercera respuesta), independientemente del movimiento que se realice (p. ej., izquierdo o derecho). También se ha observado que las neuronas prefrontales son se-

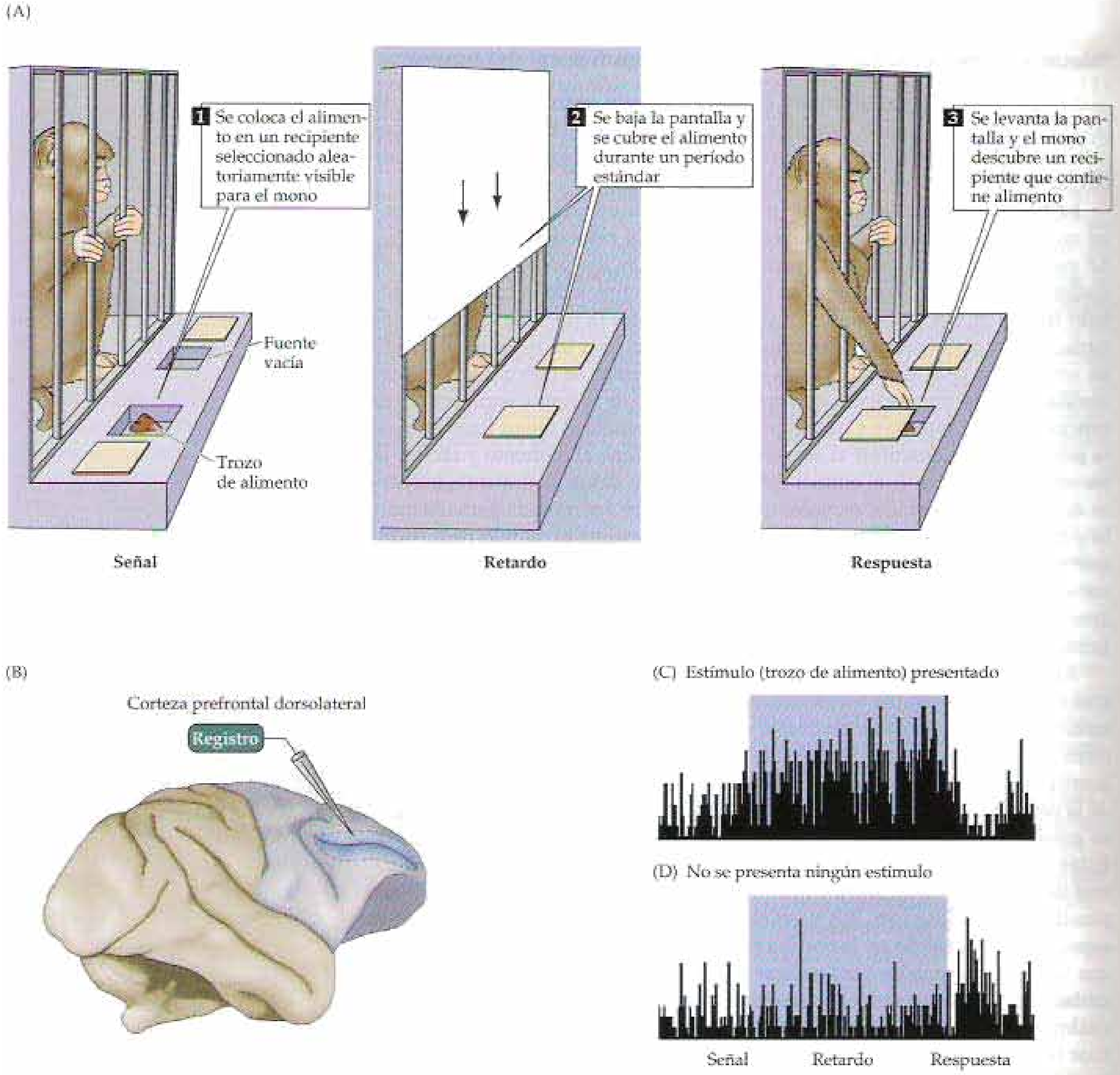

(A)
1 Se coloca el alimento en un recipiente seleccionado aleatoriamente visible para el mono
Fuente vacía
Trozo de alimento
2 Se baja la pantalla y se cubre el alimento durante un período estándar
3 Se levanta la pantalla y el mono descubre un recipiente que contiene alimento
Señal
Retardo
Respuesta
(B)
Corteza prefrontal dorsolateral
Registro
(C) Estímulo (trozo de alimento) presentado
(D) No se presenta ningún estímulo
Señal
Retardo
Respuesta

Fig. 25-13. Activación de las neuronas cerca del surco principal del lóbulo frontal durante la tarea de respuesta retardada. **A.** Ilustración de la tarea. El experimentador varía aleatoriamente el recipiente en el cual se coloca el alimento. El mono observa el trozo que es cubierto y luego se baja la pantalla durante un período estándar. Cuando se levanta la pantalla se deja que el mono descubra un solo recipiente para recuperar el alimento. Los monos normales aprenden esta tarea con rapidez, y por lo general la realizan correctamente con un nivel del 90% después de menos de 500 ensayos de entrenamiento, mientras que los monos con lesiones frontales rinden poco. **B.** Región de registro. **C.** Actividad de una neurona específica de retardo en la corteza prefrontal de un mono rhesus registrada durante la tarea de respuesta retardada que se muestra en **A**. Los histogramas muestran la cantidad de potenciales de acción durante los períodos de señal, retardo y respuesta. La neurona comienza la descarga cuando la pantalla se baja y se mantiene activa durante todo el período de retardo. **D.** Cuando la pantalla se baja y se levanta pero no se presenta alimento la misma neurona está menos activa. (Tomada de Goldman-Rakic, 1987.)

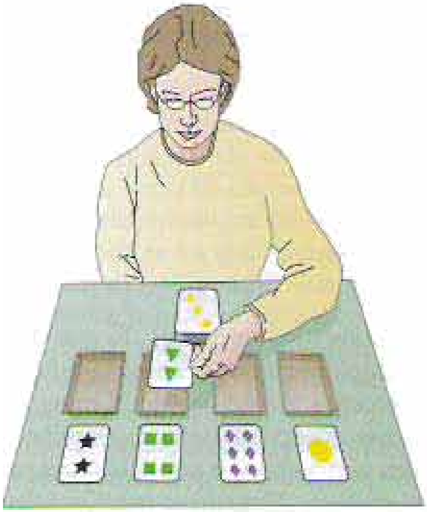
Recuadro C

Pruebas neuropsicológicas

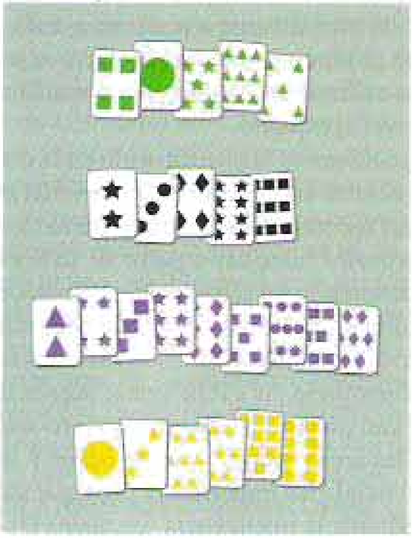
Mucho antes de que comenzaran a utilizarse la TEP y la RM funcional para evaluar la función cognitiva normal y anormal varios métodos de "baja complejidad" resultaban confiables para evaluar estas capacidades en los seres humanos. Desde fines de la década de 1940 en adelante los psicólogos y los neurólogos desarrollaron una batería de pruebas conductuales –denominadas generalmente pruebas neuropsicológicas– para evaluar la integridad de la función cognitiva y ayudar a localizar lesiones.

Una de las pruebas utilizadas con mayor frecuencia es la Wisconsin Card Sorting Task (Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin) que se ilustra aquí. En esta prueba el examinador coloca cuatro cartas con símbolos que difieren en número, forma o color ante el individuo, que recibe un conjunto de tarjetas de respuesta con símbolos similares. A continuación se le solicita al individuo que coloque una tarjeta de respuesta apropiada delante de la tarjeta de estímulo sobre la base de una regla de selección establecida, pero no explícita por el examinador (es decir que seleccione por color, número o forma). El examinador indica entonces si la respuesta es "correcta" o "incorrecta". Después de 10 respuestas correctas consecutivas el examinador cambia la regla de selección simplemente diciendo "incorrecto". Entonces, el individuo debe determinar la nueva regla de selección y realizar 10 ensayos correctos. Luego la regla de selección se cambia de nuevo, hasta que se hayan completado seis ciclos.

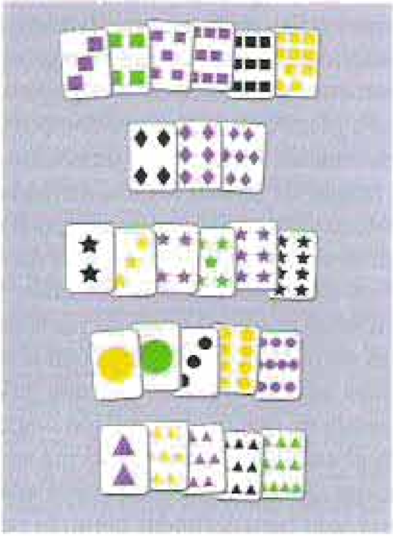
En 1963 la neuropsicóloga Brenda Milner, del Montreal Neurological Institute, demostró que los pacientes con lesiones en el lóbulo frontal tienen un rendimiento uniformemente bajo en la Wisconsin Card Sorting Task. Al comparar pacientes con lesiones encefálicas conocidas como resultado de una cirugía para tratar la epilepsia o un tumor Milner pudo demostrar que este trastorno es bastante específico del daño del lóbulo frontal. Una característica particularmente notable en los pacientes con lesiones del lóbulo frontal es la incapacidad para utilizar la información previa para guiar el comportamiento ulterior. Una explicación ampliamente aceptada de la sensibilidad de la Wisconsin Card Sorting Task a los déficit del lóbulo frontal es el aspecto de "planificación" de esta prueba. Para responder correctamente el individuo debe retener la información



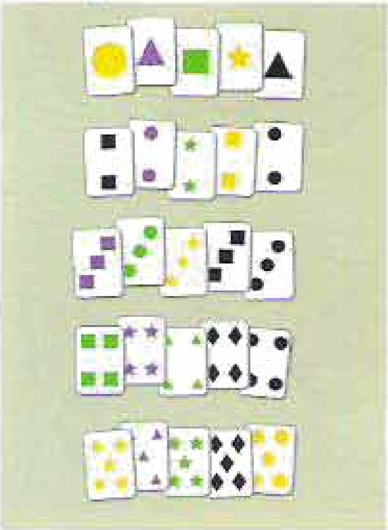
Selección por color



Selección por forma



Selección por número



(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Pruebas neuropsicológicas

acerca del ensayo anterior, la que luego se utiliza para guiar la conducta en futuros ensayos. El procesamiento de este tipo de información es característico de la función del lóbulo frontal.

Se han ideado varias otras pruebas neuropsicológicas para evaluar la integridad funcional de otras funciones cognitivas. Estas pruebas incluyen tareas en las cuales se le solicita a un paciente que identifique rostros familiares en una serie de dibujos y otras en las que "elementos de distracción" interfieren sobre la capacidad del paciente para prestar atención a las características sobresalientes del estímulo. Un ejemplo de las segundas es el Stroop Interference Test (Prueba de interferencia de Stroop), en la cual se les solicita a los pacientes que lean los nombres de los colores presentados en una impresión con contradicciones en relación con el color (por ejemplo, la palabra "verde" se halla impresa en tinta roja). Este tipo de prueba evalúa tanto las capacidades de atención como las de identificación.

Debido a la sencillez, la economía y la experiencia acumulada con ellas estas pruebas siguen representando un método valioso para evaluar las funciones cognitivas.

Bibliografía

Berg, E. A. (1948) A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J. Gen. Psychol. 39: 15-22.

Lezak, M. D. (1995) *Neuropsichological Assessment*, 3ª ed. New York: Oxford University Press.

Milner, B. (1963) Effects of different brain lesions on card sorting. Arch. Neurol. 9: 90-100.

Milner, B. y M. Petrides (1984) Behavioural effects of frontal-lobe lesions in man. Trends Neurosci. 4: 403-407.

lectivas para cada posición en una secuencia motora aprendida, lo que descarta la posibilidad de que estas neuronas simplemente codifiquen la dificultad de la tarea o la proximidad de la recompensa a medida que el mono se acerca al final de la serie de respuestas. Se han observado neuronas similares en el centro de la mirada lateral de la corteza prefrontal que son selectivas para secuencias particulares de movimientos oculares. Cuando se inactivan farmacológicamente esas regiones de la corteza prefrontal los monos pierden la capacidad de ejecutar secuencias de movimientos de memoria. Estas observaciones adicionales apoyan la idea, inferida inicialmente a partir de estudios de individuos como Phineas Gage, de que el lóbulo frontal contribuye específicamente a las funciones cognitivas que utilizan la información almacenada para planificar y guiar el comportamiento apropiado.

En síntesis, la existencia de neuronas específicas de la planificación en la corteza frontal de monos rhesus, así como de células específicas de la atención en la corteza parietal y de células específicas del reconocimiento en la corteza temporal, avala las funciones de esas áreas corticales inferidas a partir de indicios clínicos obtenidos en seres humanos. No obstante la localización de la función, sea inferida por el examen de pacientes humanos o por el registro de neuronas únicas en monos, es una tarea con resultados imprecisos. Las observaciones resumidas aquí no son más que una guía rudimentaria para reflexionar acerca de la manera en que la información cognitiva compleja es representada y procesada en el encéfalo y cómo la forma en que las áreas encefálicas relevantes y las neuronas que las componen contribuyen a cualidades importantes pero que aún no han sido bien definidas como la personalidad, la inteligencia (recuadro D) u otras funciones cognitivas que definen al ser humano.

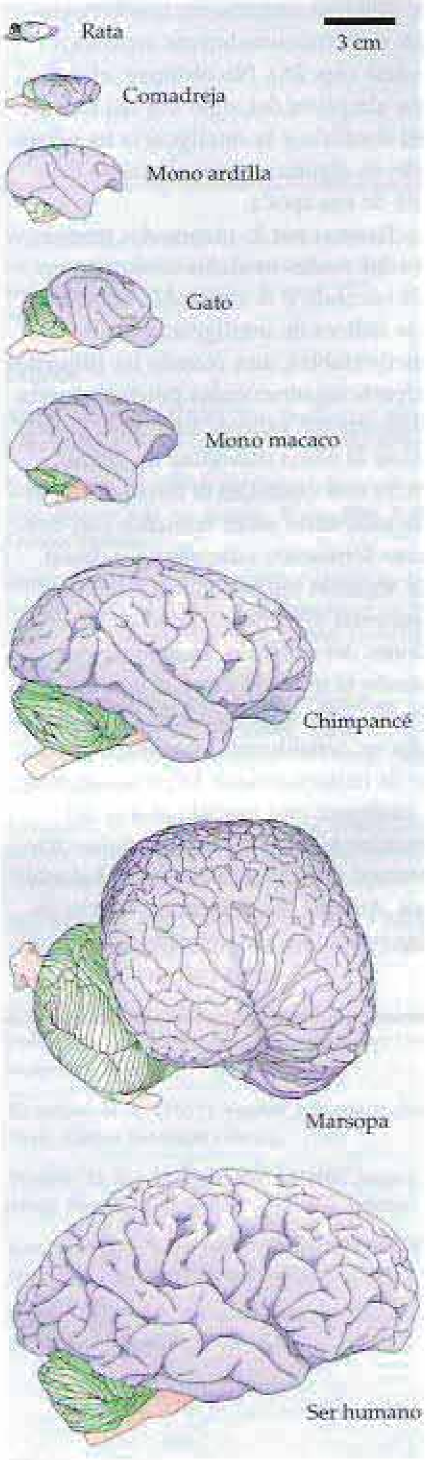
Recuadro D

Tamaño del encéfalo e inteligencia

El hecho de que una porción tan grande del encéfalo esté ocupada por las cortezas de asociación plantea un interrogante fundamental: ¿la mayor cantidad de encéfalo data a los individuos de una capacidad cognitiva más grande? Indudablemente los seres humanos y otros animales varían en sus talentos y predisposiciones para una amplia gama de comportamientos cognitivos. ¿Un talento particular implica que se requiere un espacio mayor para las neuronas que cumplen esta función?

Históricamente, el enfoque más popular de esta cuestión del tamaño encefálico y el comportamiento en los seres humanos ha consistido en relacionar el tamaño del encéfalo con un amplio índice de rendimiento, medido convencionalmente en los seres humanos por "pruebas de inteligencia". Esta forma de estudiar la relación entre el encéfalo y el comportamiento ha producido considerables problemas. En términos generales, la idea de que el tamaño del encéfalo de diferentes especies refleja la inteligencia representa una idea simple y aparentemente válida (véase la figura). El cociente entre el peso del encéfalo y el peso corporal es de 5.000 en los peces, de alrededor de 1:1.500 en los reptiles, de 1:220 en las aves, de 1:180 en la mayoría de los mamíferos y de 1:50 en los seres humanos. Si la inteligencia se define como la gama completa de rendimiento cognitivo seguramente nadie discutirá que un ser humano es más inteligente que un ratón ni que esta diferencia es explicada en parte por la diferencia de 3.000 veces en el tamaño de los encéfalos de estas especies. Sin embargo, ¿esto implica que las diferencias relativamente pequeñas en el tamaño del encéfalo entre especies, cepas, géneros o individuos relacionados –diferencias que a menudo persisten aun después de la corrección según el tamaño corporal– también constituyen una medida válida de las capacidades cognitivas? Por cierto, ningún tema en neurociencia ha provocado un debate más acalorado que la idea de que las diferencias alegadas en el tamaño del encéfalo entre las razas (o las diferencias demostrables en el tamaño del encéfalo entre hombres y mujeres) reflejan diferencias en el rendimiento. La pasión que acompaña a estas controversias ha sido generada no sólo por las cuestiones científicas involucradas sino también por los fantasmas del racismo y la misoginia.

El entusiasmo del siglo XIX por el tamaño del encéfalo como medida simple del rendimiento humano fue sostenido por algunos científicos notablemente astutos (entre ellos el primo de Darwin, Francis Galton, y el neurólogo francés Paul Broca) y por otros cuyos motivos y métodos son actualmente sospechosos (véase Gould, 1978, 1981 para un comentario fascinante y erudito). Broca, uno de los grandes neurólogos de su época y un observador talentoso, no sólo pensaba que el tamaño del encéfalo reflejaba la inteligencia sino que también opinaba (como casi todos los otros científicos de sexo masculino del siglo XIX) que los hombres europeos blancos tenían encéfalos más grandes y mejor desarrollados que cualquier otro. Sobre la base de lo que se conocía acerca del encéfalo humano a fines del siglo XIX era razonable que Broca lo considerara un órgano comparable con el hígado o el pulmón, o sea una estructura con una función en gran parte homogénea. Irónicamente, fue el propio Broca quien sentó las bases para el punto de vista moderno de que el encéfalo es una colección heterogénea



(continúa)

Recuadro D *(cont.)*

Tamaño del encéfalo e inteligencia

de sistemas sumamente interconectados pero funcionalmente separados (véase cap. 26). No obstante, el enfoque simplista del siglo XIX del tamaño del encéfalo y la inteligencia ha persistido en algunas regiones mucho más allá de esa época.

Existen por lo menos dos razones por las cuales medidas como el peso del encéfalo o la capacidad craneal no son índices de inteligencia fácilmente interpretables, aun cuando las pequeñas diferencias observadas puedan ser estadísticamente válidas. En primer lugar, existe la obvia dificultad de definir y medir con exactitud la inteligencia, sobre todo entre seres humanos con diferente formación educativa y cultural. En segundo lugar están la diversidad funcional y la complejidad de las conexiones del encéfalo. Imagínese evaluando la relación entre el tamaño del cuerpo y la capacidad atlética, que podría ser considerada el análogo somático de la inteligencia. El peso corporal, o cualquier otra medida global del fenotipo somático, sería un índice tristemente insuficiente de capacidad atlética. Aunque las evidencias tal vez indiquen que ser más grande es mejor en el contexto de los luchadores de sumo o en el básquetbol, no hay duda de que algunas características somáticas más sutiles se correlacionarían con una capacidad extraordinaria en el ping-pong, la gimnasia o el patinaje artístico. La diversidad de funciones somáticas que participan en la capacidad atlética conduce a confusiones en la interpretación de cualquier medida simple como el tamaño del cuerpo.

Las implicaciones de esta analogía para el encéfalo son claras. Cualquier programa que trate de relacionar el peso del encéfalo, la capacidad craneal o alguna otra medida del tamaño encefálico global con el rendimiento del individuo ignora la realidad de la diversidad funcional del encéfalo. Por ende, más allá de la probidad de los intentos políticos o éticos de medir la "inteligencia" por el tamaño del encéfalo, para el modelo de la neurociencia moderna (o el simple sentido común) este enfoque siempre generará más debate que esclarecimiento. En los últimos años se ha vuelto factible un enfoque más racional del problema que consiste en relacionar, el tamaño de las regiones mensurables de función conocida (p. ej., la corteza visual primaria) con las funciones correspondientes (rendimiento visual) y con características celulares como densidad sináptica y arborización dendrítica. Estas correlaciones parecen más promisorias para explorar la idea sensible de que un mejor rendimiento siempre se basará en una mayor maquinaria neural subyacente.

Bibliografía

BROCA, P. (1861) Sur le volume et la forme du cerveau suivant les individus et suivant les races. Bull. Soc. Anthrop. 2: 139-207, 301-321.

GALTON, F. (1883) *Inquiries into Human Faculty and Its Development*. London: Macmillan.

GOULD, S. J. (1978) Morton's ranking of races by cranial capacity. Science 200: 503-509.

GOULD, S. J. (1981) *The Mismeasure of Man*. New York: W. W. Norton and Company.

GROSS, B. R. (1990) The case of Phillipe Rushton. Acad. Quest. 3: 35-46.

SPITZKA, E. A. (1907) A study of the brains of six eminent scientists and scholars belonging to the American Anthropometric Society, together with a description of the skull of Professor E. D. Cope. Trans. Amer. Phil. Soc. 21: 175-308.

WALLER, A. D. (1891) *Human Physiology*. London: Longmans, Green.

Resumen

La mayor parte de la corteza cerebral humana se dedica a tareas que trascienden la codificación de sensaciones primarias o el comando de las acciones motoras. En conjunto, las cortezas de asociación median estas funciones cognitivas del encéfalo, definidas ampliamente como la capacidad para prestar atención, identificar y actuar significativamente en respuesta a estímulos externos o internos complejos. Las descripciones de pacientes con lesiones corticales, las imágenes encefálicas funcionales de individuos normales y algunos estudios conductuales y electrofisiológicos de primates no humanos han establecido el propósito general de las principales áreas de asociación. Por ejemplo, la corteza de asociación parietal participa en la atención y la conciencia del cuerpo y de los estímulos que actúan sobre él; la corteza de asociación temporal interviene en el reconocimiento y la identificación de la información sensitiva de procesamiento superior y la corteza de asociación frontal tiene una importante participación en la guía del comportamiento complejo al planificar las respuestas ante la estimulación continua (o la información recordada) y compatibilizar esos comportamientos con las demandas de una situación particular. Más que cualquier otra región encefálica, las áreas de asociación sostienen los procesos mentales que nos convierten en seres humanos.

Lecturas adicionales

Revisiones

BEHRMANN, M. (1999) Spatial frames of reference and hemispatial neglect. En *The Cognitive Neurosciences*, 2ª ed. M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 651-666.

DAMASIO, A. R. (1985) The frontal lobes. En *Clinical Neurosychology*, 2ª ed. K. H. Heilman y E. Valenstein (eds.). New York: Oxford University Press, pp. 409-460.

DAMASIO, A. R., H. DAMASIO Y G. W. VAN HOESEN (1982) Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. Neurology 32: 331-341.

DESIMONE, R. (1991) Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. J. Cog. Neurosci. 3: 1-8.

FILLEY, C. M. (1995) *Neurobehavioral Anatomy*. Ch. 8, Right hemisphere syndromes. Boulder: University of Colorado Press, pp. 113-130.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1987) Circuitry of the prefrontal cortex-and the regulation of behavior by representational memory. En *Handbook of Physiology*. Sección 1, *The Nervous System*. Vol. 5, Higher Functions of the Brain, parte I. F. Plum (ed.). Bethesda: American Physiological Society, pp. 373-417.

HALLIGAN, P. W. Y J. C. MARSHALL (1994) Toward a principled explanation of unilateral neglect. Cog. Neuropsych. 11(2):167-206.

LÀDAVAS, E., A. PETRONIO Y C. UMILTA (1990) The deployment of visual attention in the intact field of hemineglect patients. Cortex 26: 307-317.

MACRAE, D. Y E. TROLLE (1956) The defect of function is visual agnosia. Brain 77: 94-110.

POSNER, M. I. Y S. E. PETERSEN (1990) The attention system of the human brain. Annu. Rev. Neurosci. 13: 25-42.

VALLAR, G. (1998) Spatial hemineglect in humans. Trends Cog. Sci. 2(3): 87-96.

Artículos originales importantes

BRAIN, W. R. (1941) Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere. Brain 64: 224-272.

COLBY C. L., J. R. DUHAMEL Y M. E. GOLDBERG (1996) Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. J. Neurophysiol. 76: 2841-2852.

DESIMONE, R., T. D. ALBRIGHT, C. G. GROSS Y C. BRUCE (1984) Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. J. Neurosci. 4: 2051-2062.

ETCOFF, N. L., R. FREEMAN Y K. R. CAVE (1991) Can we lose memories of faces? Content specificity and awareness in a prosopagnosic. J. Cog. Neurosci. 3: 25-41.

FUNAHASHI, S., M. V. CHAFEE Y P. S. GOLDMAN-RAKIC (1993) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed antisaccade task. Nature 365: 753-756.

FUSTER, J. M. (1973) Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: Neuronal correlates of transient memory. J. Neurophysiol. 36: 61-78.

GESCHWIND, N. (1965) Disconnexion syndromes in animals and man. Partes I y II. Brain 88: 237-294.

HARLOW, J. M. (1868) Recovery from the passage of an iron bar through the head. Publications of the Massachusetts Medical Society 2: 327-347.

MOUNTCASTLE, V. B., J. C. LYNCH, A. GEORGOPOULOS, H. SAKATA Y C. ACUNA (1975) Posterior parietal association cortex of the monkey: Command function from operations within extrapersonal space. J. Neurophys. 38: 871-908.

PLATT, M. L. Y P. W. GLIMCHER (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. Nature 400: 233-238.

TANJI, J. Y K. SHIMA (1994) Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. Nature 371: 413-416.

WANG, G., K. TANAKA Y M. TANIFUJI (1996) Optical imaging of functional organization in the monkey inferotemporal cortex. Science 272: 1665-1668.

Libros

BRICKNER, R. M. (1936) *The Intellectual Functions of the Frontal Lobes*. New York: Macmillan.

DAMASIO, A. R. (1994) *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnam.

DEFELIPE, J. Y E. G. JONES (1988) *Cajal on the Cerebral Cortex: An Annotated Translation of the Complete Writings*. New York: Oxford University Press.

GAREY, L. J. (1994) *Brodmann's "Localisation in the Cerebral Cortex"*. London: Smith-Gordon. (Translation of K. Brodmann's 1909 book. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.)

GLIMCHER, P. W. (2003) *Decisions, Uncertainty, and the Brain: The Science of Neuroeconomics*. Cambridge, MA: MIT Press.

HEILMAN, H. Y E. VALENSTEIN (1985) *Clinical Neuropsychology*, 2ª ed, capítulos 8, 10 y 12. New York: Oxford University Press.

KLAWANS, H. L. (1988) *Toscanini's Fumble, and Other Tales of Clinical Neurology*. Chicago: Contemporary Books.

KLAWANS, H. L. (1991) *Newton's Madness*. New York: Harper Perennial Library.

POSNER, M. I. Y M. E. RAICHLE (1994) *Images of Mind*. New York: Scientific American: Library.

SACKS, O. (1987) *The Man Who Mistook His Wife for a Hat*. New York: Harper Perennial Library.

SACKS, O. (1995) *An Anthropologist on Mars*. New York: Alfred A. Knopf.

Capítulo 26

Lenguaje y habla

Aspectos generales

Una de las funciones corticales más notables en los seres humanos es la capacidad de asociar símbolos arbitrarios con significados específicos para expresar los pensamientos y las emociones ante sí mismos o ante otras personas por medio del lenguaje escrito y hablado. En realidad, los logros de la cultura humana se basan en gran parte en este tipo de comunicación y una persona que por una razón u otra no pueda desarrollar la capacidad del lenguaje en la niñez se verá gravemente discapacitada. Los estudios realizados en pacientes con lesiones en regiones corticales específicas y en individuos normales examinados mediante imágenes encefálicas funcionales indican que la capacidad lingüística de los seres humanos depende de la integridad de varias áreas especializadas de las cortezas de asociación en los lóbulos temporal y frontal. En la gran mayoría de las personas estas funciones primarias del lenguaje se localizan en el hemisferio izquierdo: las conexiones entre los sonidos del habla y sus significados están representadas principalmente en la corteza temporal izquierda y el circuito para las órdenes motoras que organizan la producción de palabras significativa se encuentra fundamentalmente en la corteza frontal izquierda. A pesar de este predominio del lado izquierdo para los aspectos "léxicos" del lenguaje, el contenido emocional (afectivo) del habla está gobernado en gran parte por el hemisferio derecho. Los estudios de individuos con sordera congénita han demostrado además que las áreas corticales dedicadas al lenguaje de signos son las mismas que las que organizan la comunicación hablada y oída. Por consiguiente, las regiones del encéfalo dedicadas al lenguaje se especializan en la representación simbólica y la comunicación y no en el lenguaje oído y hablado como tal. El conocimiento de la localización funcional y la lateralización hemisférica del lenguaje es especialmente importante en el ejercicio clínico. La pérdida del lenguaje es un golpe tan devastador que los neurólogos y los neurocirujanos hacen todos los esfuerzos posibles por identificar y preservar aquellas áreas corticales que participan en su comprensión y producción. La necesidad de mapear las funciones del lenguaje en los pacientes con el propósito de respetar estas regiones del encéfalo ha proporcionado otra rica fuente de información acerca de la organización neural de este atributo humano de fundamental importancia.

El lenguaje está localizado y lateralizado

Se sabe desde hace más de un siglo que dos regiones de las cortezas de asociación frontal y temporal del hemisferio cerebral izquierdo son especialmente importantes para el lenguaje humano normal. No es sorprendente que las capacidades del lenguaje estén localizadas y lateralizadas; en el capítulo

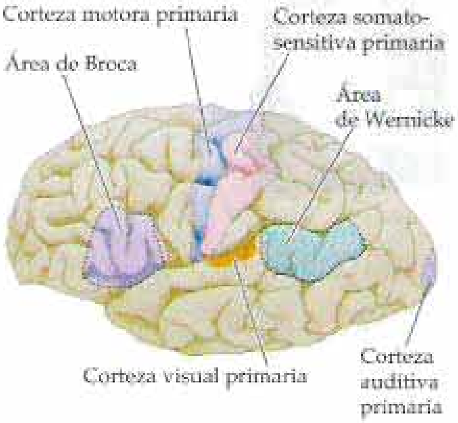


Fig. 26-1. Diagrama de las principales áreas encefálicas implicadas en la comprensión y la producción del lenguaje. Las cortezas sensitiva, auditiva, visual y motora primarias muestran la relación de las áreas del lenguaje de Broca y de Wernicke con aquellas otras áreas que participan necesariamente en la comprensión y la producción de la palabra, si bien en una forma menos especializada.

25 se ha revisado la gran cantidad de pruebas disponibles acerca de la localización y la lateralización de otras funciones cognitivas. La representación desigual de las funciones del lenguaje en los dos hemisferios cerebrales proporciona un ejemplo particularmente convincente de este fenómeno.

Si bien el concepto de lateralización ya ha sido mencionado al describir las funciones desiguales que desempeñan los lóbulos parietales en la atención y los lóbulos temporales en el reconocimiento de diferentes categorías de objetos, esta idea ha sido mejor documentada en el lenguaje. Dado que el lenguaje es tan importante para los seres humanos, su lateralización ha dado origen a la idea engañosa de que en la especie humana un hemisferio en realidad es "dominante" con respecto al otro, a saber, el hemisferio en el que reside la mayor capacidad para el lenguaje. Sin embargo, la verdadera importancia de la lateralización del lenguaje o de cualquier otra capacidad cognitiva reside en la subdivisión eficiente de las funciones complejas entre los hemisferios y no en la superioridad de un hemisferio respecto del otro. En realidad, a pesar de los dogmas populares de la psicología acerca de la redundancia cortical, una presunción segura es que todas las regiones del encéfalo están haciendo *algo* importante.

Un primer paso en la consideración correcta de estos problemas es el reconocimiento de que la representación cortical del lenguaje es distinta del circuito que participa en el control motor de la laringe, la faringe, la boca y la lengua: las estructuras que producen los sonidos del habla (recuadro A). La representación cortical también es distinta de los circuitos que subyacen a la percepción auditiva de las palabras habladas y a la percepción visual de las palabras escritas en las cortezas auditiva y visual primarias, respectivamente, aunque está claramente relacionada con ellos (fig. 26-1). Aunque las estructuras neurales para el lenguaje como tal dependen de estas funciones motoras y sensitivas esenciales, las regiones del encéfalo que están dedicadas específicamente al lenguaje transcienden estos elementos más básicos. La principal función de las áreas de la corteza que representan el lenguaje es utilizar un sistema de símbolos para los fines de la comunicación (signos hablados y oídos, escritos y leídos o, en el caso del lenguaje por signos, gesticulados y vistos). Por ende, la función esencial de las áreas corticales del lenguaje, y en realidad del lenguaje, es la representación simbólica. Obedecer un conjunto de reglas para utilizar estos símbolos (gramática), ordenar los símbolos para generar significados útiles (sintaxis) y dotar a las palabras de la valencia emocional apropiada (prosodia) son factores importantes y fáciles de reconocer independientemente del modo particular de representación y expresión.

Dada la enorme importancia biológica y social de la comunicación entre los miembros de una especie, no es sorprendente que otros animales se comuniquen de formas que, aunque son extremadamente más pobres que el lenguaje humano, sugieren el tipo de habilidades de comunicación e interacciones a partir de los cuales habría evolucionado el lenguaje en el encéfalo de nuestros ancestros prehomínidos (recuadro B).

Afasias

La distinción entre el lenguaje y las capacidades sensitivas y motoras relacionadas de las cuales depende fue evidente por primera vez en pacientes con lesiones en regiones encefálicas específicas. Los indicios clínicos de este tipo demostraron que la capacidad para mover los músculos de la laringe, la faringe, la boca y la lengua puede verse comprometida sin abolición de la capaci-

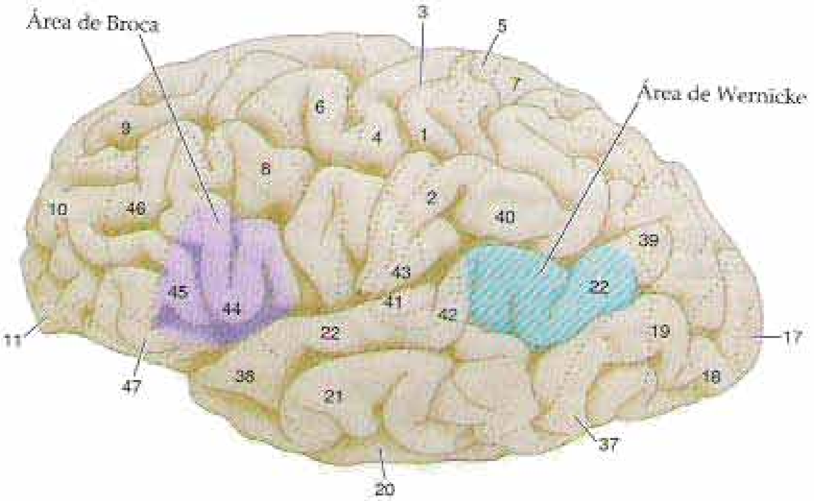


Fig. 26-2. Relación de las principales áreas del lenguaje con el mapa citoarquitectónico clásico de la corteza cerebral. Como se explicó en el capítulo 25, se han descrito aproximadamente 50 regiones histológicamente distintas (áreas citoarquitectónicas) en la corteza cerebral humana. Aunque las funciones sensitiva y motora primarias a veces están ubicadas en las mismas áreas, algunas funciones cognitivas más generales como la atención, la identificación y la planificación abarcan cierta cantidad de áreas citoarquitectónicas diferentes en uno o más lóbulos corticales. Las funciones del lenguaje descritas por Broca y Wernicke se asocian con al menos tres de las áreas citoarquitectónicas definidas por Brodmann (área 22, en la unión de los lóbulos parietal y temporal [área de Wernicke] y áreas 44 y 45, en la región ventral y posterior del lóbulo frontal [área de Broca]), y no son coextensivas con ninguna de ellas.

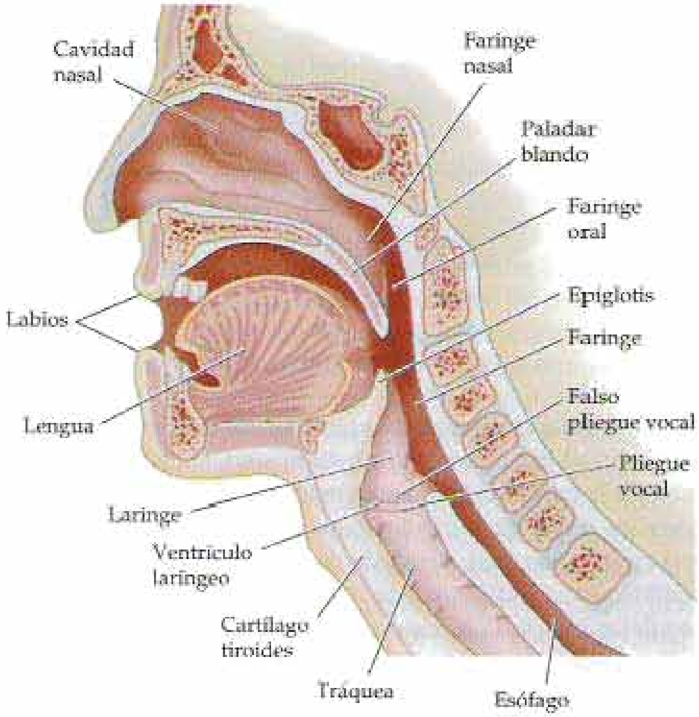
dad de utilizar el lenguaje hablado para comunicarse (aun cuando el déficit motor puede tornar difícil la comunicación). Asimismo, el daño en las vías auditivas puede impedir la capacidad de oír sin interferir en las funciones del lenguaje per se (como es obvio en los individuos que han desarrollado una sordera parcial o total en una fase más avanzada de la vida). Sin embargo, el daño en regiones encefálicas específicas puede comprometer funciones esenciales del lenguaje pero dejar intacta la infraestructura sensitivomotora de la comunicación verbal. Estos síndromes, que en conjunto se denominan **afasias** disminuyen o anulan la capacidad de comprender o producir *lenguaje* pero sin alterar la capacidad de percibir los estímulos correspondientes y producir palabras inteligibles. Estos pacientes carecen de la capacidad para reconocer o emplear el valor simbólico de las palabras, lo que los priva de la comprensión lingüística, la organización gramatical y sintáctica y la entonación apropiada que distingue el lenguaje normal del patológico (recuadro C).

La localización de la función del lenguaje en una región específica (y en cierta medida en un hemisferio) del cerebro suele atribuirse al neurólogo francés Paul Broca y al neurólogo alemán Carl Wernicke, que efectuaron sus observaciones trascendentales a fines del siglo XIX. Tanto Broca como Wernicke examinaron los encéfalos de individuos que habían desarrollado afasia antes de morir. Sobre la base de las correlaciones del cuadro clínico y la localización del daño encefálico Broca sugirió que las capacidades del lenguaje estarían localizadas en la región ventroposterior del lóbulo frontal (figs. 26-1 y 26-2). Sin embargo, la observación más importante de este neurólogo fue que la pérdida de la capacidad para producir un lenguaje significativo –por oposición a la capacidad para mover la boca y producir palabras– habitualmente se asociaba con lesiones en el hemisferio izquierdo. "*Hablamos con el hemisferio izquierdo*", concluyó Broca. La preponderancia de los síndromes afásicos asociados con lesiones en el hemisferio izquierdo sustenta su afirmación de que hablamos con el hemisferio izquierdo, conclusión ampliamente confirmada por distintos estudios modernos basados en el empleo de imágenes funcionales (si bien con algunas advertencias importantes que se explicarán más adelante).

Aunque Broca estaba básicamente en lo correcto, no pudo captar las limitaciones de pensar acerca del lenguaje como una función unitaria localizada en una

Recuadro A

El habla



Los órganos que producen el habla son los pulmones (que sirven como reservorio de aire) la laringe (que es la fuente de la cualidad periódica del estímulo de los sonidos "vocalizados") y la faringe, la cavidad oral y la nasal y las estructuras que incluyen (p. ej., la lengua, los dientes y los labios), que modifican (o filtran) los sonidos del habla que finalmente produce el hablante. La idea fundamentalmente correcta de que la laringe es la "fuente" de los sonidos del habla y el resto del tracto vocal actúa como filtro que modula la energía sonora de la fuente es antigua y había sido propuesta por Johannes Mueller en el siglo XIX.

Si bien los detalles fisiológicos son complejos, la operación general del aparato vocal es sencilla. El aire expulsado de los pulmones se acelera a medida que atraviesa un orificio contraído entre los **pliegues vocales** ("cuerdas vocales") denominado epiglotis, lo que reduce la presión en la corriente de aire (de acuerdo con el principio de Bernoulli). En consecuencia, los pliegues vocales se unen hasta que el aumento de la presión en los pulmones los fuerza a abrirse nuevamente. La repetición continua de este proceso conduce a una oscilación de la presión de la onda sonora, cuya frecuencia está determinada fundamentalmente por los músculos que controlan la tensión sobre las cuerdas vocales. La frecuencia de estas oscilaciones –que constituyen la base de los sonidos de la lengua hablada– varía de unos 100 a unos 400 Hz, lo que depende del sexo, el tamaño del cuerpo y la edad de la persona que habla.

La laringe tiene muchos otros efectos con consecuencias sobre la señal lingüística que crean sonidos adicionales del habla. Por ejemplo, los pliegues vocales se pueden abrir súbitamente para producir lo que se conoce como *detención glótica* (como sucede al comienzo de la exclamación "¡idiota!"). Como alternativa, los pliegues vocales pueden mantener una posición intermedia para la producción de consonantes como la *j* o se pueden abrir por completo para las consonantes "mudas" como la *h* (es decir, los sonidos de la palabra que no tienen la cualidad periódica derivada de las oscilaciones de los pliegues vocales). En síntesis, la laringe es importante para la producción de casi todos los sonidos vocales.

El sistema vocal se puede considerar como un tipo de instrumento musical capaz de una sutileza extraordinaria y una modulación exquisita. Sin embargo, como sucede en el sonido producido por un instrumento musical, la fuente primaria de la oscilación (p. ej., la caña de un clarinete o los pliegues vocales en la palabra) difícilmente sea toda la historia. La totalidad de la vía entre los pliegues vocales y los labios (y las fosas nasales) es igualmente importante para determinar los sonidos del habla, al igual que la estructura de un instrumento musical. Los determinantes clave del sonido que emana de un instrumento son sus resonancias naturales, que moldean o filtran la oscilación de la presión del sonido. En el caso del tracto vocal las resonancias que modulan la corriente de aire generada por la laringe se denominan **formantes**. La frecuencia de la resonancia del formante principal surge del hecho de que la longitud aproximada del tracto vocal es de 17 cm, que es la cuarta parte de la longitud de onda de una onda sonora de 68 cm; los cuartos de longitud de onda determinan las resonancias de los tubos abiertos en un extremo, lo que es esencialmente el tracto vocal. Como la velocidad del sonido es de unos 33.500 cm/s la mínima frecuencia de resonancia de un tubo o un caño abierto de esta longitud será de 33.500/68 u unos 500 Hz; otras frecuencias resonantes se desarrollan en los armónicos impares de este formante principal (p. ej., 1.500 Hz, 2.500 Hz, etc.). El resultado de estos hechos físicos acerca del tracto vocal es que cualquier potencia en la fuente laríngea en estas frecuencias de formantes será reforzada y cualquier otra potencia será filtrada en grados variables. Por supuesto, esta afirmación general es complicada por el hecho adicional de que la forma del tracto vocal cambia para producir los diferentes sonidos del habla. Por ende, además de los efectos de la laringe, los sonidos específicos del habla son generados por los efectos dinámicos impuestos por la configuración del resto del tracto vocal.

En cualquier lengua dada, los sonidos lingüísticos básicos se denominan **fonemas**. (Los estímulos sonoros como tales se denominan **fonos**.) Los fonemas se utilizan para formar sílabas, que a su vez se utilizan para formar palabras, que se utilizan para crear oraciones. En inglés existen unos 40 fonemas que están divididos aproximadamente por igual entre los sonidos vocales y consonantes del habla. Los sonidos vocales en general son los elementos emitidos (periódicos) del lenguaje (es decir, los sonidos elementales en cualquier idioma generados por la oscilación de las cuerdas vocales). Por el contrario, los sonidos consonantes involucran cambios rápidos en la señal sonora y son más complejos. En inglés, las consonantes comienzan o terminan sílabas, cada una de las cuales abarca un sonido vocal. Los sonidos consonantes son categorizados según el sitio del tracto vocal que los determina (el *lugar de la articulación*) o la forma física en que son generados (la *forma de la articulación*). En relación con el lugar, existen consonantes labiales (como *p* y *b*), consonantes dentales (*f* y *v*), consonantes palatinas (*y*) y consonantes glóticas (*j*) (entre muchas otras). En relación con la forma, existen consonantes explosivas, fricativas, nasales, líquidas y semivocales. Las explosivas se producen por el bloqueo del flujo de aire en algún sitio del tracto vocal, las fricativas por la producción de turbulencia, las nasales por la dirección del flujo de aire a través de la nariz, etc.

Otra variación en el uso de las consonantes se observa en las "lenguas de chasquido" del sur de África, de las cuales sobreviven actualmente unas 30. Cada una de estas lenguas tiene 4-5 sonidos diferentes de chasquido que son consonantes dobles (el equivalente en las consonantes del diptongo) formadas por la aspiración de la lengua hacia abajo desde el techo de la boca.

Debe ser obvio entonces que los estímulos del habla son enormemente complejos (existen más de 200 fonemas en las lenguas humanas). Para empeorar las cosas Alvin Liberman, que investigaba en el Haskins Laboratory de la Yale University, demostró que no existe correspondencia uno a uno entre los fonemas (como se definió antes) y los fonos (es decir los elementos acústicos específicos del habla). Como los sonidos del habla cambian continuamente, no pueden ser divididos en segmentos separados, como implica el concepto de los fonemas. Actualmente este hecho es reconocido como un problema fundamental que socava cualquier enfoque estrictamente fonémico del lenguaje. Además, los fonos de diferentes vocales (o al menos los formantes) se superponen en el habla natural de los hombres, las mujeres y los niños. Las evidencias obtenidas en estudios de analfabetos sugieren la probabilidad de que los fonemas estén más relacionados con el aprendizaje de cómo leer y deletrear que con oír realmente la palabra, lo que implica que las sílabas o las palabras son candidatas mucho mejores para las unidades naturales de la percepción del habla.

Dada esta complejidad, es sorprendente que podamos comunicarnos con tanta facilidad. Un indicio de este éxito obvio de los seres humanos en esta tarea está representado por los programas computarizados de reconocimiento de la palabra. Estos programas logran el éxito muy sustancial del que disfrutan actualmente en virtud del entrenamiento empírico prolongado más que en la aplicación a priori de cualquier regla lógica.

Bibliografía

Bagley, W.C. (1900-1901) The apperception of the spoken sentence: A study in the psychology of language. Am. J. Psychol. 12: 80-130.

Liberman, A. M. (1996) *Speech: A Special Code*. Cambridge, MA: MIT Press.

Liberman, A. M. y I. G. Mattingly (1985). The motor theory of speech perception revised. Cognition 21: 1-36.

Miller, G. A. (1991) *The Science of Words*, chapter 4, "The spoken word". New York: Scientific American Library.

Miller, G. A. y J. C. R. Licklider (1950). The intelligibility of interrupted speech. J. Acoust. Soc. Am 22: 167-173.

Plomp, R. (2002) *The Intelligent Ear: On the Nature of Sound Perception*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

Warren, R. M. (1999) *Auditory Perception: A New Analysis and Synthesis*, capítulo 7, "Speech". Cambridge: Cambridge University Press.

región cortical única. Este tema fue mejor apreciado por Wernicke, que distinguió entre los pacientes que habían perdido la capacidad para comprender el lenguaje y los que no podían producir más lenguaje. Wernicke reconoció que algunos pacientes afásicos no comprenden el lenguaje pero conservan la capacidad para emitir frases con un contenido gramatical y emocional razonables y arribó a la

Recuadro B

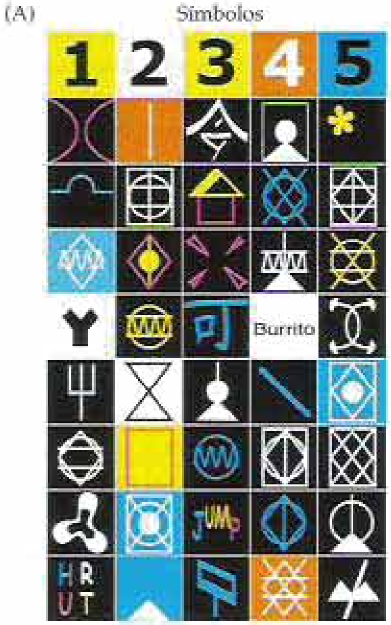
¿Otros animales tienen lenguaje?

Durante siglos los teólogos, los filósofos naturalistas y muchos científicos modernos en neurociencias han sostenido que el lenguaje es exclusivamente humano, que este comportamiento extraordinario nos separa cualitativamente de los animales. Sin embargo, la acumulación gradual de pruebas durante los últimos 75 años que demuestran sistemas muy sofisticados de comunicación en especies tan diversas como las abejas, las aves, los monos y las ballenas ha vuelto cada vez menos sostenible este punto de vista, al menos en un sentido amplio (véase el recuadro B del capítulo 23). Sin embargo, hasta hace poco el lenguaje humano *ha parecido* único en su capacidad de asociar significados específicos con símbolos arbitrarios, ad infinitum. Por ejemplo, en la danza de la abeja descrita tan bellamente por Karl von Frisch, cada movimiento simbólico que realiza una abeja que busca alimento cuando retorna a la colmena codifica un único significado, cuya expresión y apreciación han formado conexiones en el sistema nervioso de la actora y las que responden.

No obstante, en una serie de estudios controvertidos, realizados en grandes simios se ha indicado que se aprecian rudimentos de la comunicación simbólica humana en el comportamiento de nuestros parientes más cercanos. Si bien algunos de los primeros esfuerzos indudablemente estuvieron mal encaminados (los primeros intentos de enseñar a hablar a los chimpancés no tuvieron mérito simplemente porque estos animales carecen del aparato vocal necesario), la investigación moderna sobre este aspecto ha demostrado que cuando los chimpancés reciben los medios para comunicarse simbólicamente muestran algunos talentos sorprendentes. Aunque las técnicas han variado, la mayoría de los psicólogos que estudian a los primates han utilizado algunas formas de símbolos manipulables que pueden ser ordenados para expresar ideas de un modo interpretable.

Por ejemplo, los chimpancés pueden ser entrenados en la manipulación de tejas u otros símbolos (como los gestos del lenguaje de signos) que representen palabras o construcciones sintácticas, lo que les permitirá comunicar órdenes simples, preguntas e incluso expresiones espontáneas. Los resultados más notables han provenido de la investigación cada vez más sofisticada con chimpancés y teclados con distintos símbolos (fig. A). Con un entrenamiento apropiado los chimpancés pueden elegir hasta entre 400 símbolos diferentes para construir expresiones, lo que permite que los investigadores sostengan algo semejante a una conversación rudimentaria con sus alumnos. Se dice que los animales más exitosos tienen "vocabularios" de varios miles de palabras o frases, es decir equivalentes al de un niño de 3 o 4 años (sin embargo, la forma en que emplean estas palabras en comparación con un niño es mucho menos impresionante).

Dado el desafío que representa esta investigación frente a ciertas ideas sostenidas durante largo tiempo acerca de la singularidad del lenguaje humano, no es sorprendente que estas afirmaciones sigan generando debates y no sean aceptadas de forma universal. Aún así, las cuestiones planteadas merecen una consideración cuidadosa de todos los interesados en las capacidades de lenguaje humano y en el modo en que nuestras notables habilidades simbólicas pueden haber evolucionado a partir de las capacidades de comunicación de nuestros antepasados. La presión para la evolución de alguna forma de comu-

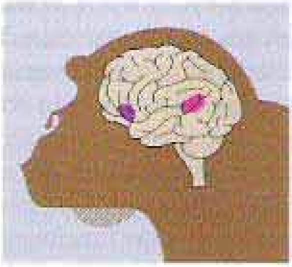


Significados

1	2	3	4	5
Automóvil	Uva	Hamburguesa	Sherman	Huevo
Oficina de Sue	Nieve	Cabaña	Comida	Palito
Afuera	Rosa	Fuego	Televisión	Roca
Sí	Leche	Perrito caliente	Burrito	Entrecruzado
Naranja	No	Abrelatas	Aguja de pino	Hielo
Pan	Abrazo	Agua	Pajilla	Esconderse
Manga	Obtener	Saltar	Tortuga	Adiós
Herirse	Mirar	Casa en el árbol	Venir	Mitad de camino

Sección del tablero que muestra los símbolos léxicos utilizados para estudiar la comunicación simbólica en los grandes simios. (Tomado de Savage-Rumbaugh y col., 1998.)

(B)



El encéfalo de los grandes simios es notablemente similar al de los seres humanos, incluidas las regiones en las que en los seres humanos se localiza el lenguaje. Se indican las áreas comparables con las áreas de Broca y de Wernicke.

nicación simbólica en los grandes simios parece lo suficientemente clara. Los etólogos que estudian chimpancés en el mundo salvaje han descrito una comunicación social extensa basada en gestos, manipulación de objetos y expresiones faciales. Es probable que estas comunicaciones sociales intrincadas sean el antecedente del lenguaje humano; sólo debemos pensar en la importancia de los gestos y las expresiones faciales como aspectos auxiliares de nuestro propio lenguaje para apreciar este punto. (Los estudios del lenguaje por signos que se describirán más adelante también son pertinentes aquí.)

Una cuestión importante por resolver es si las regiones de las cortezas temporal, parietal y frontal que sostienen el lenguaje humano también cumplen estas funciones simbólicas en el encéfalo de los grandes simios (fig. B). Además, los estudios de campo de monos vervet y otras especies de monos han demostrado que las llamadas de alarma de estos animales difieren según la naturaleza de la amenaza. Por ejemplo, los etólogos Dorothy Cheney y Robert Seyfarth observaron que una llamada de alarma emitida cuando un mono vervet notaba la presencia de un leopardo llevaba a que los monos vervet cercanos subieran a los árboles; por el contrario, la llamada de alarma emitida cuando un mono vervet veía un águila determinaba causaba que otros monos miraran hacia el cielo. Algunos estudios más recientes de llamadas de monos realizados por Marc Hauser y col. han ampliado mucho este tipo de investigación.

Si bien quedan muchas incertidumbres, a la luz de estas evidencias sólo alguien con un antropocentrismo extraordinario seguiría sosteniendo que la comunicación simbólica es un atributo exclusivamente humano. Finalmente parece ser que el lenguaje humano, a pesar de su aparente complejidad, se basa en el mismo esquema general de asociaciones neurales innatas y adquiridas que constituyen la base de toda comunicación animal.

Bibliografía

Cerutti, D. y D. Rumbaugh (1993) Stimulus relations in comparative primate perspective. Psychological Record 43: 811-821.

Ghazanfar, A. A. y M. D. Hauser (2001) The auditory behavior of primates: a neuroethological perspective. Curr. Opin. Biol. 16: 712-720.

Goodall, J. (1990) *Through a Window: My Thirty Years with the Chimpanzees of Gombe*. Boston: Houghton Mifflin Company.

Griffin, D. R. (1992) *Animal Minds*. Chicago: The University of Chicago Press.

Hauser, M. D. (1996) *The Evolution of Communication*. Cambridge, MA: Bradford/MIT Press.

Heltne, P.G. y L. A. Marquardt (dirs.) (1989) *Understanding Chimpanzees*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Miles, H. L. W. y S. E. Harper (1994) "Ape language" studies and the study of human language origins. En *Hominid Culture in Primate Perspective*, D. Quiatt y J. Itani (dirs.). Niwot, CO: University Press of Colorado, pp. 253-278.

Savage-Rumbaugh, S., J. Murphy, R. A. Sevcik, K. E. Brakke, S. L. Williams y D. M. Rumbaugh (1993) *Language Comprehension in Ape and Child*. Monographs of the Society for Research in Child Development, Serial Nº 233, Vol. 58, Nros 3, 4.

Savage-Rumbaugh, S., S. G. Shanker, y T. J. Taylor (1998) *Apes, Language, and the Human Mind*. New York: Oxford University Press.

Sefarth, R. M. y D. L. Cheney (1984) The natural vocalizations of non-human primates. Trends Neurosci. 7: 66-73.

Terrace, H. S. (1983) Apes who "talk": Language or projection of language by their teachers? En *Language in Primates*: Perspectives and Implications. J. de Luce and H. T. Wilder (dirs.). New York: Springer-Verlag, pp. 19-42.

Whiten, A., J. Goodall, W. C. McGrew, T. Nishida, V. Reynolds, Y. Sugiyama, C. E. G. Tutin, R. W. Wrangham y C. Boesch (1999) Cultures in chimpanzees. Nature 399: 682-685.

Von Frisch, K. (1993) *The Dance Language and Orientation of Bees* (Trad. by Leigh E. Chadwick). Cambridge, MA: Harvard University Press.

Wallman, J. (1992) *Aping Language*. New York: Cambridge University Press.

conclusión de que las lesiones en la región posterior y superior en el lóbulo temporal del lado izquierdo tienden a producir este tipo de déficit. Por el contrario, otros pacientes afásicos siguen comprendiendo el lenguaje pero carecen de la capacidad para organizar o controlar el contenido lingüístico de su respuesta. Por ende, estos pacientes producen sílabas sin sentido, transponen palabras y emiten frases incomprensibles gramaticalmente. Estos déficit se asocian con lesiones en la región posterior e inferior del lóbulo frontal izquierdo, un área que Broca destacó como sustrato importante del lenguaje (véanse figs. 26-1 y 26-2).

Desde entonces, como consecuencia de estas primeras observaciones, se han enseñado dos reglas acerca de la localización del lenguaje. La primera es que las lesiones en el lóbulo frontal izquierdo en una región denominada **área de Broca** afectan la capacidad para *producir* eficientemente el lenguaje. Esta deficiencia se denomina **afasia motora** o **de expresión**, también conocida como **afasia de Broca**. (Estas afasias deben ser distinguidas específicamente de la *disartria*, que es la incapacidad para mover los músculos del rostro y de la lengua que median la palabra.) Los aspectos deficientes de la planificación motora de las afasias de expresión concuerdan con las funciones motoras complejas del lóbulo frontal posterior y su proximidad con la corteza motora primaria que ya se explicó (véanse caps. 15 y 25).

La segunda regla es que el daño en el lóbulo temporal izquierdo produce dificultad para *comprender* el lenguaje hablado, una deficiencia denominada **afasia sensitiva** o **de recepción**, también conocida como **afasia de Wernicke**. (Los déficit de lectura y escritura *–alexias* y *agrafias–* son trastornos separados que pueden surgir del daño en áreas encefálicas relacionadas pero diferentes; sin embargo, la mayoría de los afásicos también tienen dificultad con estas capacidades estrechamente relacionadas.) En general la afasia de recepción refleja el daño en las cortezas de asociación auditivas en el lóbulo temporal posterior, una región denominada **área de Wernicke**.

Una última y amplia categoría de los síndromes de deficiencia del lenguaje es la **afasia de conducción**. Estos trastornos se originan en lesiones de las vías que conectan las regiones temporales y frontales correspondientes, como el fascículo arcuato en la sustancia blanca subcortical que conecta las áreas de Broca y de Wernicke. La interrupción de esta vía puede conducir a la incapacidad para producir respuestas apropiadas a la comunicación auditiva, aun cuando se comprenda a la comunicación.

En una afasia de Broca clásica el paciente no se puede expresar apropiadamente porque se han interrumpido los aspectos organizativos del lenguaje (su gramática y su sintaxis), como lo demuestra el siguiente ejemplo comunicado por Howard Gardner (que es el interlocutor). El paciente era un radiooperador de 39 años de la Guardia Costera llamado Ford que había sufrido un accidente cerebrovascular concompromiso de su lóbulo frontal posterior izquierdo.

> "Yo soy un guar... guard..., oh, bien..... nuevamente". Estas palabras eran emitidas lentamente y con gran esfuerzo. Los sonidos no eran articulados con claridad; cada sílaba era emitida con aspereza en forma explosiva, con voz ronca. Con la práctica fue posible comprenderlo pero al principio me resultaba considerablemente difícil. "Déjeme ayudarlo", interpuse. "Usted era un guardaví..." "Un guardavías... correcto", Ford completó mi frase triunfalmente. "¿Estaba usted en la Guardia Costera?" "No, er, sí, sí, barco... Massachu.... chusetts.... Guardia Costera... años". Ford levantó su mano dos veces indicando el número diecinueve. "Oh, usted estuvo en la Guardia Costera durante diecinueve años". "Oh,... muchacho... correcto... correcto", replicó. "¿Por qué está en el hospital, Sr. Ford?" Ford me miró con extrañeza, como si dijera, ¿No es absolutamente obvio? Señaló su brazo paralizado y dijo, "Brazo no bien", luego su boca y dijo, "Palabra.... no poder decir.... hablar, usted ve".
>
> Howard Gardner, 1974.
> (*The Shattered Mind: The Person after Brain Damage*, págs. 60-61.)

Por el contrario, la mayor dificultad en la afasia de Wernicke es reunir los objetos o las ideas y las palabras que los simbolizan. Así, en la afasia de Wernicke la palabra es fluida y bien estructurada pero tiene poco sentido o ninguno porque las palabras y los significados no se encuentran correctamente conectados, como se aprecia en el siguiente ejemplo (nuevamente de Gardner). El paciente en este caso era un carnicero jubilado de 72 años que había sufrido un accidente cerebrovascular con secuelas que afectaban su lóbulo temporal posterior izquierdo.

> Muchacho, estoy sudando, estoy horroroso nervioso, usted sabe, una vez en un rato fui alcanzado, no puedo dejar que me alcancen, no puedo mencionar mi tarripoi un mes atrás, muy poco, hice mucho bien, impuse mucho, mientras, por otra parte, usted sabe lo que significa, tengo que correr alrededor, cuidarlo, trebbin y todo ese tipo de cosas. O seguro, avance, cualquier antiguo pensamiento que desee. Si pudiera lo haría. Oh, estoy tomando la palabra incorrecta para decir, todos los peluqueros aquí siempre que lo detienen es ir una y otra vez, si usted sabe lo que significa, lo que es ligar y ligar para repucer, repuceración, bien, estábamos probando lo mejor que podíamos mientras que otra vez era con las camas sobre allí la misma cosa...
>
> Ibíd, p. 68.

Las principales diferencias entre estas dos afasias clásicas se resumen en el cuadro 26-1.

A pesar de la validez de las observaciones originales de Broca y Wernicke, la clasificación de los trastornos del lenguaje es considerablemente más compleja. Durante la década de 1950 y comienzos de la de 1960 el neurólogo estadounidense Norman Geschwind se esforzó para tratar de perfeccionar la categorización de las afasias del siglo XIX. Sobre la base de los datos clínicos y anatómicos de gran cantidad de pacientes y de los mayores conocimientos de la conectividad cortical obtenidos en ese entonces a partir de estudios realizados en animales Geschwind arribó a la conclusión correcta de que varias otras regiones de las cortezas parietal, temporal y frontal tienen una participación fundamental en la capacidad lingüística humana. Básicamente, Geschwind demostró que el daño en estas áreas adicionales produce déficit del lenguaje identificables, si bien más sutiles. Su aclaración de las definiciones de los trastornos del lenguaje ha sido confirmada en gran parte mediante imágenes encefálicas funcionales en individuos normales y sigue siendo la base de gran parte de la investigación clínica sobre lenguaje y afasias.

CUADRO 26-1.
Características de las afasias de Broca y de Wernicke

Afasia de Broca[a]	*Afasia de Wernicke*[b]
Palabra vacilante	Palabra fluida
Tendencia a repetir frases o palabras (perseveración)	Poca repetición espontánea
Sintaxis desordenada	Sintaxis adecuada
Gramática desordenada	Gramática adecuada
Estructura desordenada de las palabras individuales	Palabras artificiales o inapropiadas
Comprensión intacta	Comprensión no intacta

[a] Se denomina también afasia motora, de expresión o de producción.

[b] Se denomina también afasia sensitiva o receptiva.

Recuadro C

Palabras y significados

Cuando Samuel Johnson (fig. A) recopiló su *Dictionary of English Language* en 1755 bajo el patrocinio de la Oxford University, sólo definió 43.500 entradas. El actual *Oxford English Dictionary*, un descendiente lineal del trabajo fundamental de Johnson revisado en la década de 1980, contiene más de 500.000 definiciones. Esta diferencia cuantitativa no es resultado de un aumento de la cantidad de palabras inglesas desde el siglo XIX, sino más bien una indicación de la dificultad de recopilar la enorme cantidad de palabras que utilizamos en la comunicación cotidiana; se dice que el anglohablante promedio con educación universitaria tiene un vocabulario básico de más de 100.000 palabras.

El empleo apropiado de las palabras es aún más difícil porque los significados cambian continuamente y existe una enorme ambigüedad en las palabras que utilizamos. Un léxico –sea un diccionario o una región de la corteza temporal izquierda– sirve para mucho más que para otorgar significados a las palabras. Aun cuando se conozca el significado de un vocablo, debe ser entendido en un contexto particular (fig. B) y utilizado según las reglas de la gramática y la sintaxis para producir una comunicación eficaz.

Desde los puntos de vista de las neurociencias y la lingüística hay dos cuestiones relacionadas acerca de las palabras y la gramática (es decir, las reglas para reunir las palabras y formar oraciones) que son especialmente importantes en relación con este capítulo. Primero, ¿cuál es la naturaleza de la maquinaria neural que nos permite aprender el lenguaje? Y segundo, ¿por qué los seres humanos tienen un impulso tan profundo por aprender el lenguaje? La principal figura que en el siglo XX se dedicó a tratar de responder estos interrogantes es el lingüista Noam Chomsky, que trabajaba en el Massachussets Institute of Technology. A Chomsky no le interesaba la estructura encefálica pero sostenía que la complejidad del lenguaje es tal que simplemente no puede ser aprendido. Por ende, propuso que el lenguaje debe estar basado en una "gramática universal" determinada por la evolución de nuestra especie. Si bien este argumento es indudablemente correcto (la maquinaria neural básica para el lengua-

(A)

Samuel Johnson

Una confirmación espectacular de la lateralización del lenguaje

Hasta la década de 1960 las observaciones acerca de la localización y la lateralización del lenguaje se basaban fundamentalmente en pacientes con lesiones encefálicas de gravedad, ubicación y etiología variables. Debido a las incertidumbres inevitables de los hallazgos clínicos los escépticos sugirieron que la función del lenguaje (u otras funciones cognitivas complejas) podría no estar lateralizada (ni siquiera localizada) en el encéfalo. Las pruebas definitivas a favor de las inferencias de las observaciones neurológicas provinieron de estudios de pacientes en los que el cuerpo calloso y la comisura anterior habían sido seccionados como tratamiento de crisis epilépticas médicamente intratables. (Recuerde que cierta fracción de los epilépticos graves son refractarios al tratamiento médico y que la interrupción de la conexión entre los dos hemisferios sigue siendo una forma eficaz de tratar la epilepsia en pacientes muy seleccionados: véase el recuadro C del capítulo 24.) En estos pacientes, los investigadores pudieron evaluar la función de los dos hemisferios cerebraje, como todos los otros aspectos de los circuitos encefálicos en los que se basa el comportamiento adulto, en realidad se construye durante el desarrollo normal de cada individuo, sobre todo como resultado de la herencia; véanse caps. 22 y 23), la omisión de la neurobiología por Chomsky evita la pregunta central de cómo, en términos evolutivos o del desarrollo, esta maquinaria llega a ser y cómo codifica las palabras y las une en oraciones significativas. Sean cual fueren los mecanismos que finalmente prueben ser, gran parte del lenguaje que utilizamos obviamente se aprende a través de asociaciones neuronales entre símbolos arbitrarios y los objetos, conceptos e interrelaciones que significan en el mundo real. En consecuencia, el lenguaje humano proporciona una rica fuente de conocimientos acerca del modo en que funcionan las partes correspondientes de la corteza humana y las neuronas que las componen para producir la enorme facilidad para realizar asociaciones, lo que parece ser un aspecto fundamental (tal vez *el* fundamental) de todas las funciones corticales.

Bibliografía

Chomsky, N. (1975) *Reflections on Language*. New York: Pantheon/Random House.

Chomsky, N. (1980) *Rules and Representations*. New York: Columbia University Press.

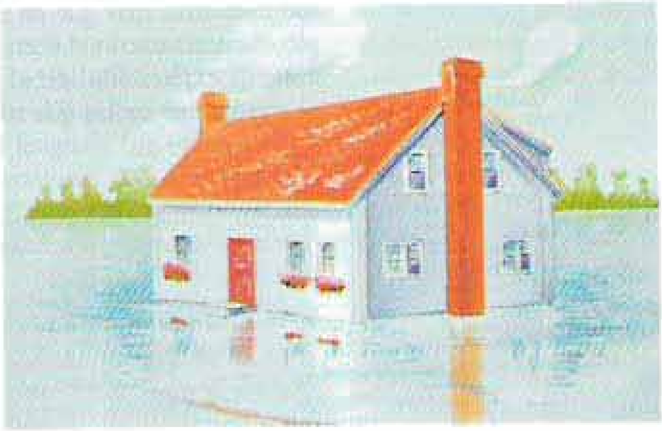
Chomsky, N. (1981) *Knowledge of language: Its elements and origins*. Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B 295: 223-234.

Miller, G. A. (1991) *The Science of Words*. New York: Scientific American Library.

Pinker, S. (1994) *The Language Instinct*. New York: W. Morrow and Co.

Winchester, S. (2003) *The Meaning of Everything: The Story of the Oxford English Dictionary*. Oxford UK: Oxford University Press.

(B)



La importancia del contexto. Cuando una persona dice "Me voy a mi casa sobre el lago", el significado de la expresión obviamente depende del uso y del contexto, más que de la estructura literal de la oración pronunciada. Este ejemplo indica la enorme complejidad de la tarea que todos cumplimos de rutina. Aun en sus principios básicos, cómo de logra esto, sigue siendo un enigma importante en el lenguaje. (Tomado de Miller, 1991.)

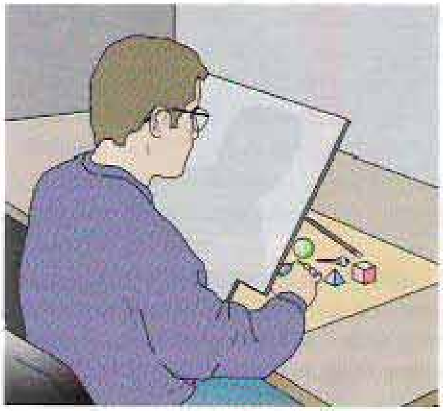
---

les *de forma independiente*, dado que se habían interrumpido los principales tractos axónicos que los conectaban. Los primeros estudios de estos **pacientes con encéfalo dividido** fueron llevados a cabo por Roger Sperry y col. en el California Institute of Technology en las décadas de 1960 y 1970 y establecieron la lateralización hemisférica del lenguaje más allá de toda duda; esta investigación también demostró muchas otras diferencias funcionales entre los hemisferios izquierdo y derecho (fig. 26-3) y sigue aportando una contribución extraordinaria al conocimiento de la organización encefálica.

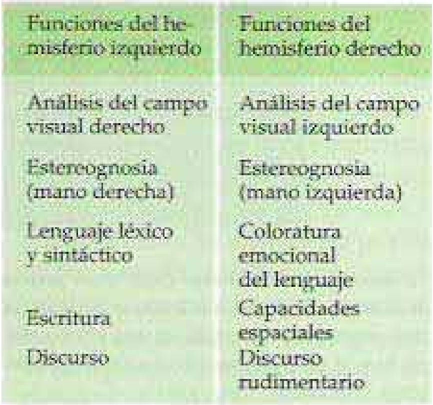
Para evaluar la capacidad funcional de cada hemisferio en los pacientes con encéfalo dividido es esencial aportar información a un lado del encéfalo solamente. Sperry, Michael Gazzaniga (un colaborador clave de este trabajo) y otros idearon varias formas simples para hacerlo, la más clara de las cuales era solicitar al individuo que utilizara cada mano en forma independiente para identificar objetos sin ninguna ayuda visual (fig. 26-3A). Recuérdese que en el capítulo 8 se explicó que la información somatosensitiva proveniente de la mano derecha es procesada por el hemisferio izquierdo y viceversa. Al solicitar al individuo que describa un elemento que se está manipulando con una mano o con la otra se podría examinar la capacidad del lenguaje del hemisferio correspondiente. Estas pruebas demostraron claramente que los dos hemisferios difieren en su capacidad de lenguaje (como cabía esperar a partir de las correlaciones post mortem descritas antes).

Al utilizar el hemisferio izquierdo los pacientes con encéfalo dividido podían nombrar los objetos sostenidos en la mano derecha sin dificultad. Por el contrario, y en forma muy asombrosa no podían nombrar un objeto sostenido en la mano izquierda. Al utilizar el hemisferio derecho los individuos sólo podían producir una descripción indirecta del objeto basada en palabras y frases rudimentarias más que en el símbolo léxico preciso para el objeto (por ejemplo, "una cosa redonda" en lugar de "una pelota") y algunos no podían aportar ninguna explicación verbal de lo que sostenían en su mano izquierda. Algunas observaciones en las que se utilizaron técnicas especiales para presentar infor-

(A)



(C)



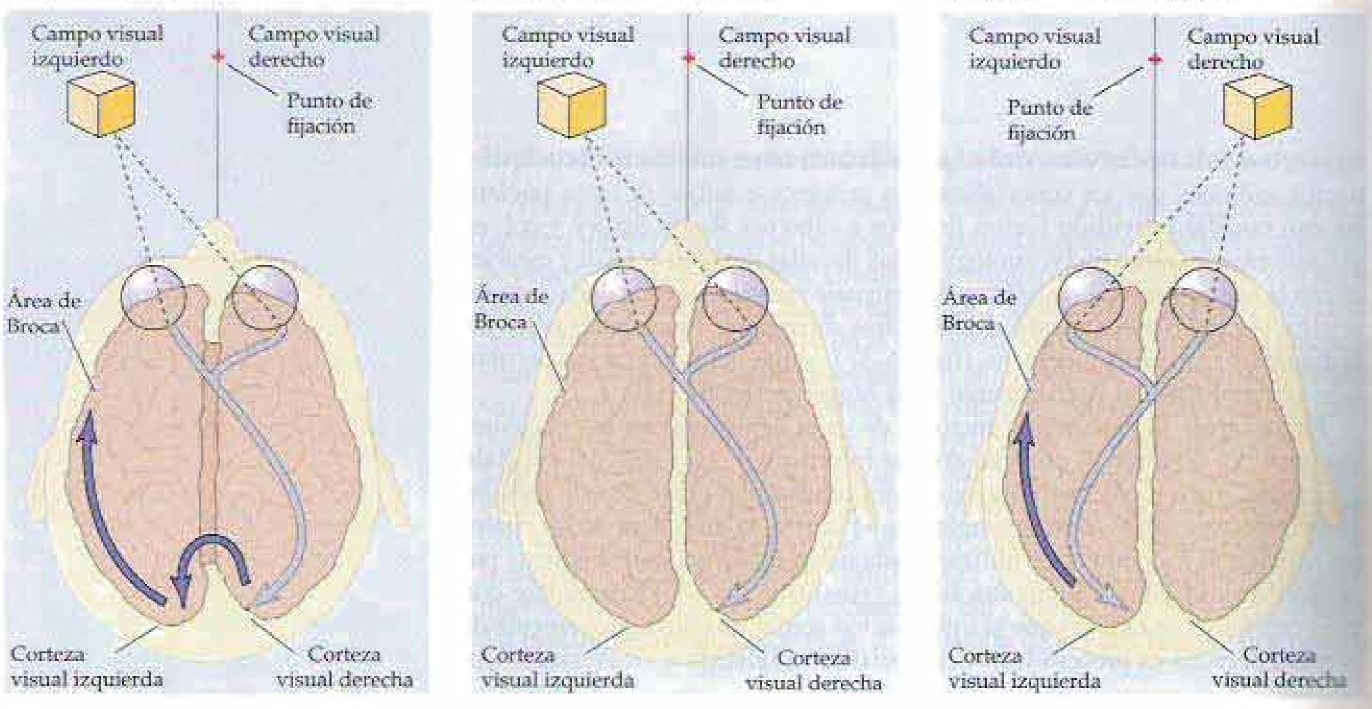
Funciones del hemisferio izquierdo	Funciones del hemisferio derecho
Análisis del campo visual derecho	Análisis del campo visual izquierdo
Estereognosia (mano derecha)	Estereognosia (mano izquierda)
Lenguaje léxico y sintáctico	Coloratura emocional del lenguaje
Escritura	Capacidades espaciales
Discurso	Discurso rudimentario

(B)

Individuo normal

Individuo con encéfalo dividido

Individuo con encéfalo dividido


Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
Punto de fijación
Área de Broca
Corteza visual izquierda
Corteza visual derecha
Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
Punto de fijación
Área de Broca
Corteza visual izquierda
Corteza visual derecha
Campo visual izquierdo
Campo visual derecho
Punto de fijación
Área de Broca
Corteza visual izquierda
Corteza visual derecha

mación visual a los hemisferios en forma independiente (un método denominado *presentación taquistoscópica*; fig. 26-3B) demostraron además que el hemisferio izquierdo puede responder a órdenes escritas, mientras que el hemisferio derecho habitualmente casos típicos sólo es capaz de responder a estímulos no verbales (p. ej., instrucciones pictóricas o, en algunos casos, órdenes escritas rudimentarias). Estas distinciones reflejan diferencias hemisféricas más amplias resumidas por la afirmación de que el hemisferio izquierdo de la mayoría de los seres humanos se especializa (entre otras cosas) en el procesamiento verbal y simbólico importante para la comunicación mientras que el hemisferio derecho se especializa (entre otras cosas) en el procesamiento visuoespacial y emocional (véase fig. 26-3).

La ingeniosa investigación de Sperry y col. en pacientes con encéfalo dividido puso fin a la controversia de un siglo acerca de la lateralización del lenguaje; en la mayoría de los individuos, el hemisferio izquierdo es inequívocamente el asiento de las principales funciones del lenguaje (de todos modos véase recuadro D). Sin embargo, sería incorrecto imaginar que el hemisferio derecho no tiene ninguna capacidad del lenguaje. Como ya se mencionó, en algunos individuos el hemisferio derecho puede producir palabras y frases rudimentarias y normalmente es la fuente del color emocional del lenguaje (véase más adelante y cap. 28). Además, en muchos pacientes con encéfalo dividido el hemisferio derecho comprende el lenguaje en un grado leve, dado que estos pacientes pueden responder a órdenes visuales simples que se les presentan en forma taquistoscópica en el campo visual izquierdo. En consecuencia, la conclusión de Broca de que hablamos con nuestro encéfalo izquierdo no es estrictamente correcta; sería más exacto decir que comprendemos el lenguaje y hablamos mucho mejor con el hemisferio izquierdo que con el derecho y por ende que las contribuciones de los dos hemisferios a los objetivos globales de la comunicación son diferentes.

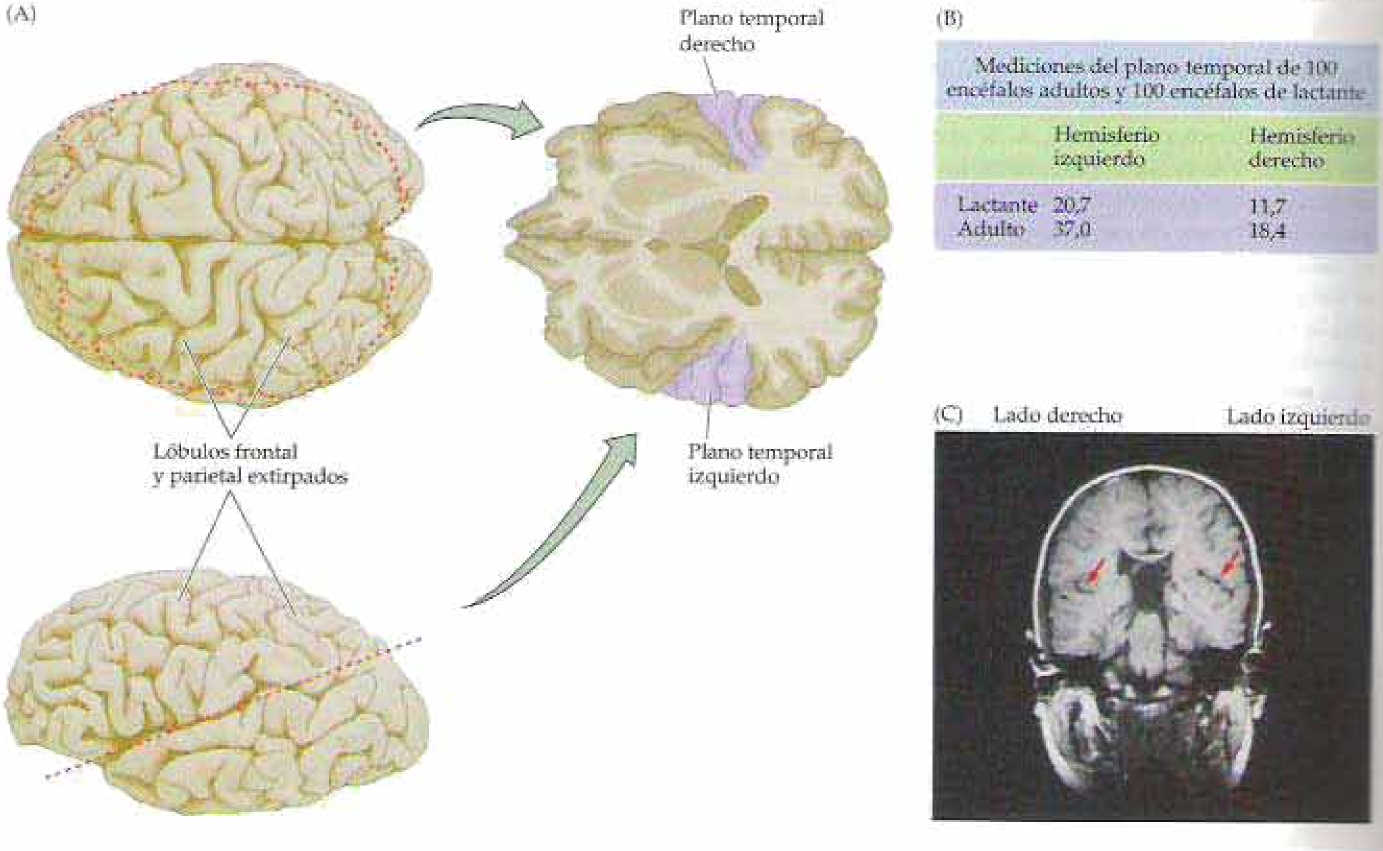
◀ Fig. 26-3. Confirmación de la especialización hemisférica para el lenguaje obtenida mediante el estudio de individuos con división quirúrgica de las conexiones entre los hemisferios derecho e izquierdo. **A.** Se puede utilizar la estereognosia de mano única independiente de la visión para evaluar las capacidades del lenguaje de cada hemisferio en pacientes con encéfalo dividido. Los objetos sostenidos en la mano derecha, que proporcionan información somatosensitiva al hemisferio izquierdo, se nombran fácilmente; en cambio, los objetos sostenidos en la mano izquierda no son identificados rápidamente con el nombre por estos pacientes. **B.** Los estímulos visuales o las instrucciones simples se pueden dar en forma independiente hacia el hemisferio derecho o izquierdo en individuos normales e individuos con encéfalo dividido. Como el campo visual izquierdo es percibido por el hemisferio derecho (y viceversa: véase cap. 11), una instrucción presentada brevemente (*taquistoscópica*) en el campo visual izquierdo sólo es apreciada por el encéfalo derecho (suponiendo que el individuo mantiene la fijación sobre una marca en el centro de la pantalla). En los individuos normales la activación de la corteza visual derecha conduce a la transferencia hemisférica de información visual a través del cuerpo calloso hacia el hemisferio izquierdo. En los pacientes con encéfalo dividido la información presentada al campo visual izquierdo no puede alcanzar el hemisferio izquierdo y los pacientes no pueden producir una comunicación verbal en relación con los estímulos. Sin embargo, estos pacientes *pueden* proporcionar un informe verbal de los estímulos presentados al campo visual derecho. Es posible evaluar una amplia gama de funciones hemisféricas con este método taquistostópico, incluso en individuos normales. La lista (arriba a la derecha) enumera algunas de las capacidades funcionales diferentes de los hemisferios izquierdo y derecho, como se deduce a partir de distintas pruebas conductuales realizadas en pacientes con encéfalo dividido.

Diferencias anatómicas entre los hemisferios derecho e izquierdo

Naturalmente, las diferencias en la función del lenguaje entre los hemisferios izquierdo y derecho han motivado que los neurólogos y los neuropsicólogos buscaran una correlación estructural de esta lateralización conductual. Una diferencia entre los hemisferios que ha recibido mucha atención a lo largo de los años fue identificada a fines de la década de 1960 por Norman Geschwind y sus colegas de la Harvard Medical School, que descubrieron una asimetría en la cara superior del lóbulo temporal conocida como **plano temporal** (fig. 26-4). Esta área era significativamente más grande del lado izquierdo en alrededor de dos tercios de los seres humanos estudiados post mortem, una diferencia que también se ha encontrado en los simios superiores, pero no en otros primates.

Dado que el plano temporal está cerca de las regiones del lóbulo temporal que contienen áreas corticales esenciales para el lenguaje (es decir el área de Wernicke y otras áreas de asociación auditivas) (si bien por cierto no es congruente con ellas), inicialmente se sugirió que esta asimetría del lado izquierdo reflejaría la mayor participación del hemisferio izquierdo en el lenguaje. No obstante, es poco probable que estas diferencias anatómicas en los dos hemisferios del encéfalo, que son reconocibles al nacer, constituyan una correlación anatómica de la lateralización de las funciones del lenguaje. El hecho de que sólo se presente una asimetría detectable del plano en el 67% de los encéfalos humanos, mientras que el predominio del lenguaje en el hemisferio izquierdo es evidente en el 97% de la población, sugiere que esta asociación se debería a alguna otra causa. La correlación estructural de las diferencias funcionales entre la izquierda y la derecha en las capacidades hemisféricas

Fig. 26-4. Asimetría de los lóbulos temporales humanos derecho e izquierdo. **A.** Se ha extirpado la porción superior del encéfalo como se indica para poner en evidencia la superficie dorsal de los lóbulos temporales en el diagrama de la derecha (que presenta una vista dorsal del plano horizontal). Una región de la superficie del lóbulo temporal denominada plano temporal es significativamente más grande en el hemisferio izquierdo de la mayoría (pero no de todos) los individuos. **B.** Mediciones del plano temporal en encéfalos adultos y de lactante. El tamaño medio del plano temporal está expresado en unidades planimétricas arbitrarias para sortear la dificultad de medir la curvatura de las circunvoluciones en el interior del plano. La asimetría es evidente en el momento del nacimiento y persiste en los adultos aproximadamente con la misma magnitud (en promedio, el plano izquierdo es un 50% más grande que el derecho). **C.** Resonancia magnética en el plano frontal que muestra esta asimetría (flechas) en un individuo adulto normal.



Mediciones del plano temporal de 100 encéfalos adultos y 100 encéfalos de lactante		
	Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho
Lactante	20,7	11,7
Adulto	37,0	18,4

del lenguaje, si es que en realidad existe alguna en un nivel anatómico macroscópico, simplemente no es clara, como sucede con las funciones hemisféricas lateralizadas descritas en el capítulo 25.

Mapeo de las funciones del lenguaje

La investigación pionera de Broca y de Wernicke, y más tarde la de Geschwind y Sperry, establecieron claras diferencias en la función hemisférica. Desde entonces se han desarrollado varias técnicas que permiten evaluar los atributos hemisféricos en pacientes neurológicos con un cuerpo calloso intacto, e incluso en individuos normales.

Un método que se utiliza desde hace mucho para la evaluación clínica de la lateralización del lenguaje fue ideado en la década de 1960 por Juhn Wada en el Montreal Neurological Institute. En la denominada prueba de Wada se inyecta un anestésico de acción corta (p. ej., amital sódico) en la arteria carótida izquierda; este procedimiento "anestesia" transitoriamente el hemisferio izquierdo y por ende permite evaluar las capacidades funcionales de la mitad afectada del encéfalo. Si el hemisferio izquierdo es realmente el "dominante" para el lenguaje el paciente se vuelve transitoriamente afásico mientras lleva a cabo una tarea verbal progresiva como contar. El anestésico es diluido rápidamente por la circulación, pero no antes de que se puedan observar sus efectos locales sobre el hemisferio del lado de la inyección. Dado que esta prueba es potencialmente peligrosa, su uso se limita a pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos.

Las formas menos invasivas (pero menos definitivas) de evaluar las capacidades cognitivas de ambos hemisferios en los individuos normales incluyen la tomografía por emisión de positrones, la resonancia magnética funcional (véase el recuadro C del capítulo 1) y el tipo de presentación taquistoscópica utilizado con tanta eficacia por Sperry y col. (aún cuando los hemisferios se encuentran normalmente conectados, los individuos muestran respuestas verbales retardadas y otras diferencias cuando el hemisferio derecho recibe la instrucción). La aplicación de estas distintas técnicas, junto con imágenes encefálicas no invasivas, ha confirmado ampliamente la lateralización hemisférica de las funciones del lenguaje. Lo más importante es que estos estudios han proporcionado herramientas diagnósticas útiles para determinar, en la preparación para la neurocirugía, cuál es el hemisferio "verborrágico": aunque la mayoría de los individuos tienen las principales funciones del lenguaje en el hemisferio izquierdo, en algunas personas –alrededor del 3% de la población– sucede lo contrario (estas personas mucho más a menudo son zurdas; véase recuadro D).

Después de averiguar cuál es el hemisferio apropiado por estos medios los neurocirujanos habitualmente mapean las funciones del lenguaje con mayor precisión mediante la estimulación eléctrica de la corteza durante la cirugía para mejorar su enfoque del problema inmediato. Para la década de 1930 el neurocirujano Wilder Penfield y sus colegas del Montreal Neurological Institute ya habían llevado a cabo una localización detallada de las capacidades corticales en gran cantidad de pacientes (véase cap. 8). Penfield utilizaba técnicas de mapeo eléctrico adaptadas de la investigación neurofisiológica en animales para delinear las áreas del lenguaje de la corteza antes de la extirpación de tejido encefálico en el tratamiento de tumores o de la epilepsia. Este mapeo intraoperatorio garantizaba que la curación no fuera peor que la enfermedad y desde entonces se lo ha utilizado ampliamente, con una estimula-

Recuadro D

Lenguaje y lateralidad manual

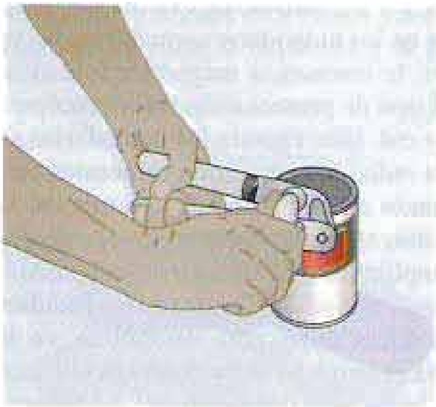
Aproximadamente 9 de cada 10 personas son diestras, proporción que parece haberse mantenido estable durante miles de años y a través de todas las culturas en las que se examinó cuál era la mano dominante. Por lo general para determinarla, se les solicita a los individuos que respondan una serie de preguntas acerca de los comportamientos manuales preferidos, como: "¿Qué mano utiliza para escribir?", "¿Qué mano utiliza para arrojar una pelota?" o "¿Qué mano utiliza para cepillarse los dientes?" A cada respuesta se le asigna un valor que depende de la preferencia indicada, lo que brinda una medida cuantitativa de la inclinación a la lateralidad derecha o izquierda. Los antropólogos han determinado la incidencia de una mano dominante en las culturas antiguas mediante el examen de los artefactos; la forma de un hacha de piedra, por ejemplo, puede indicar si fue fabricada por un individuo diestro o zurdo. Los antropólogos también han determinado la mano en la antigüedad la lateralidad examinando la incidencia de figuras en las representaciones artísticas que están utilizando una mano o la otra. Sobre la base de esta experiencia la especie humana parece haber sido siempre diestra. La mano dominante o su equivalente no es una característica privativa de los seres humanos; muchos estudios han demostrado que la preferencia a utilizar una de las patas en animales que varían desde ratones hasta monos, en cierto modo es similar a la lateralidad humana.

El hecho de que un individuo sea diestro o zurdo tiene algunas consecuencias interesantes. Como será obvio para los zurdos, el mundo de los objetos fabricados por el hombre en muchos aspectos es un mundo apto para diestros (fig. A). Implementos como las tijeras, los cuchillos, las tazas de café y las herramientas eléctricas son construidos para la mayoría diestra. Los libros y las revistas también están diseñados para diestros (intente girar esta página con sus manos izquierda y derecha), al igual que los palos de golf y las guitarras. Por el mismo motivo, la dificultad para la caligrafía es diferente en los zurdos y en los diestros en virtud de que se escribe de izquierda a derecha (fig. B). Tal vez como consecuencia de estos sesgos, las tasas de accidentes de los zurdos en todas las categorías (trabajo, hogar, deportes) es más alta que la de los diestros, incluida la tasa de muertes por accidentes de tránsito. Sin embargo, también existen algunas ventajas en ser zurdo. Por ejemplo, una cantidad poco común de campeones internacionales de esgrima han sido zurdos. La razón de ello es simplemente que la mayoría de los oponentes de cualquier individuo serán diestros; por ende el esgrimista promedio, sea diestro o zurdo, está menos preparado para rechazar las acometidas de los zurdos.

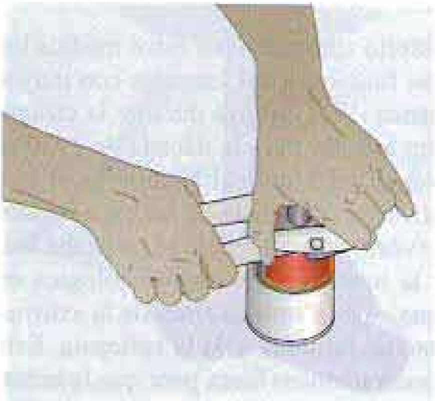
En años recientes se ha debatido mucho acerca de dos cuestiones relacionadas, a saber, de si ser zurdo en algún sentido es "patológico" y la de si ser zurdo implica una disminución de la expectativa de vida. Nadie discute el hecho de que existe una cantidad nota-

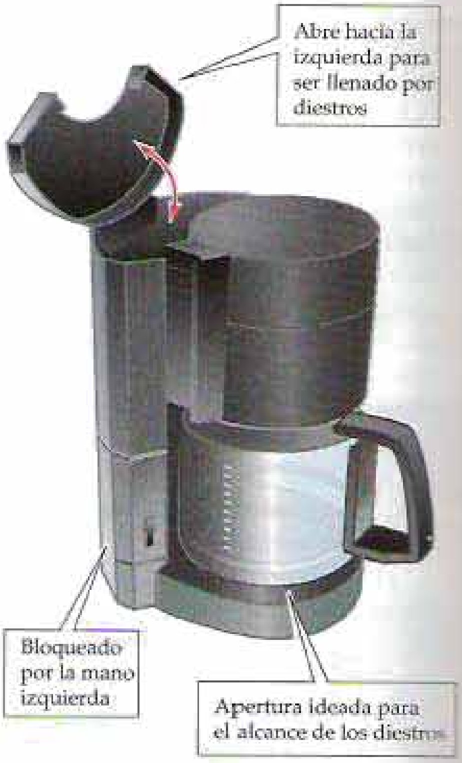
(A)

Diestro



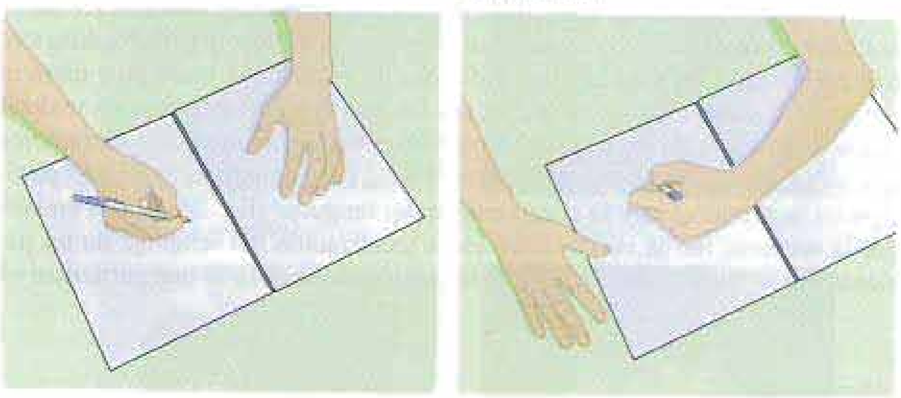
Zurdo




Abre hacia la izquierda para ser llenado por diestros
Bloqueado por la mano izquierda
Apertura ideada para el alcance de los diestros

Ejemplos de objetos comunes ideados para ser utilizados por la mayoría diestra.

(B)

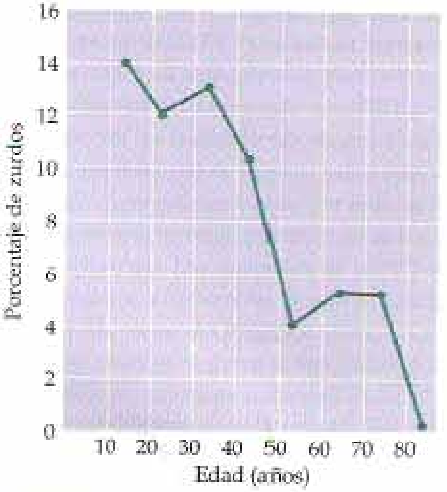


Escritura diestra

Escritura zurda

Técnicas de escritura para individuos diestros y zurdos.

(C)



Porcentaje de zurdos en la población normal en función de la edad (sobre la base de más de 5.000 individuos). Frente a estos valores, estos datos indican que los diestros viven más que los zurdos. Sin embargo, otra posibilidad es que la escasez de zurdos ancianos en la actualidad puede reflejar simplemente los cambios en las décadas en las presiones sociales sobre los niños para que se vuelvan diestros. (Tomado de Coren, 1992.)

blemente pequeña de zurdos entre los ancianos (fig. C). Estos datos han provenido de estudios de la población general y han sido avalados por la información obtenida de *The Baseball Encyclopedia* (en la cual se han registrado la longevidad y otras características de una gran cantidad de diestros y zurdos sanos debido al interés en el deporte nacional de los Estados Unidos).

Se han formulado dos explicaciones de este hallazgo peculiar. Stanley Coren y sus colegas de la University of British Columbia han argumentado que estas estadísticas reflejan una tasa más alta de mortalidad entre los zurdos en parte como resultado de un aumento de los accidentes, pero también debido a otros datos que muestran que la lateralidad izquierda se asocia con distintas patologías (existe, por ejemplo, una mayor incidencia de lateralidad izquierda entre los individuos clasificados como portadores de un retardo mental). Coren y otros han sugerido que la lateralidad izquierda podría originarse en problemas del desarrollo durante el período prenatal o perinatal. Si fuera cierto, se habría identificado una razón de menor longevidad que podría combinarse con una mayor proclividad a los accidentes en un mundo de diestros.

Sin embargo, una explicación alternativa es que la disminución de la cantidad de zurdos entre los ancianos es fundamentalmente un reflejo de factores sociológicos –actualmente se acepta más a los niños zurdos que en la primera mitad del siglo XX. Según este punto de vista hoy existen menos ancianos zurdos porque las generaciones anteriores de padres, maestros y otras figuras de autoridad estimulaban la dominancia manual derecha (y a veces insistían en ella). El peso de las evidencias favorece la explicación sociológica.

La relación entre la existencia de una dominancia manual y otras funciones lateralizadas –el lenguaje en particular– ha sido durante mucho tiempo fuente de confusión. Es poco probable que exista una relación directa entre el lenguaje y la dominancia manual, a pesar de que hay mucha especulación acerca de lo contrario. Las evidencias más claras sobre este punto provienen de los resultados de la prueba de Wada descritos en el texto. La gran cantidad de estas pruebas llevadas a cabo con fines clínicos indican que alrededor del 97% de los seres humanos, incluida la mayoría de los zurdos, tienen sus principales funciones del lenguaje en el hemisferio izquierdo (si bien debemos destacar que la dominancia hemisférica derecha para el lenguaje es mucho más frecuente entre los zurdos). Como la mayoría de los zurdos tienen la función del lenguaje del lado del encéfalo opuesto al control de su mano preferida, es difícil argumentar a favor de alguna relación estricta entre estas dos funciones lateralizadas. Con toda probabilidad la lateralidad, al igual que el lenguaje, es primero y ante nada un ejemplo de la ventaja de tener cualquier función especializada de un lado del encéfalo o del otro para aprovechar al máximo los circuitos neurales disponibles en un encéfalo de tamaño limitado.

Bibliografía

BAKAN, P. (1975) Are left-handers brain damaged? New Scientist 67: 200-202.

COREN, S. (1992) *The Left-Hander Syndrome: The Causes and Consequence of Left-Handedness*. New York: The Free Press.

DAVIDSON, R. J. Y K. HUGDAHL (DIRS.) (1995) *Brain Asymmetry*. Cambridge, MA: MIT Press.

SALIVE, M. E., J. M. GURALNIK Y R. J. GLYNN (1993) Left-handedness and mortality. Am. J. Pub. Health 83: 265-267.

ción y métodos de registro cada vez más sofisticados. En consecuencia, ha surgido una gran cantidad de información más detallada acerca de la localización del lenguaje.

Las observaciones de Penfield, junto con algunos estudios más recientes realizados por George Ojemann y su grupo en la University of Washington, han confirmado las conclusiones inferidas de las correlaciones post mortem y otros enfoques. Como era de esperar, los estudios intraoperatorios realizados con métodos de registro electrofisiológicos han demostrado claramente que una gran región de la corteza perisilviana del hemisferio izquierdo participa en la producción y la comprensión del lenguaje (fig. 26-5). Sin embargo, la sorpresa fue la variabilidad en la localización del lenguaje de un paciente a otro. Ojemann observó que las regiones encefálicas que participan en el lenguaje son sólo aproximadamente aquellas indicadas por la mayoría de los tratamientos de los libros de texto más antiguos y que su localización exacta difiere imprevisiblemente entre los individuos. Otro hecho igualmente inesperado es que los pacientes bilingües no utilizan necesariamente la misma área cortical para almacenar los nombres de los mismos objetos en dos lenguajes diferentes. Además, si bien las neuronas aisladas en la corteza temporal del área de Wernicke y a su alrededor responden preferencialmente a las palabras habladas, no muestran preferencias por una palabra particular. En cambio, una amplia gama de palabras puede producir una respuesta en cualquier neurona dada.

A pesar de estos adelantos, los estudios neuroquirúrgicos son complicados por su dificultad intrínseca y en cierta medida por el hecho de que los encéfalos de los pacientes en los que se han llevado a cabo no son normales. El advenimiento de la tomografía por emisión de positrones en la década de 1980, y más recientemente de la resonancia magnética funcional, ha permitido la investigación de las regiones del lenguaje en individuos normales mediante imágenes encefálicas no invasivas (fig. 26-6). Recuérdese que estas técnicas ponen en evidencia las áreas del encéfalo que son activas durante una tarea particular porque la actividad eléctrica relativa aumenta la actividad metabólica local y, por ende, el flujo sanguíneo local (véanse recuadros B y C del capítulo 1). De modo muy similar a los estudios de Ojemann en pacientes neuroquirúrgicos, los resultados de este enfoque, sobre todo en las manos de Marc Raichle, Ste-

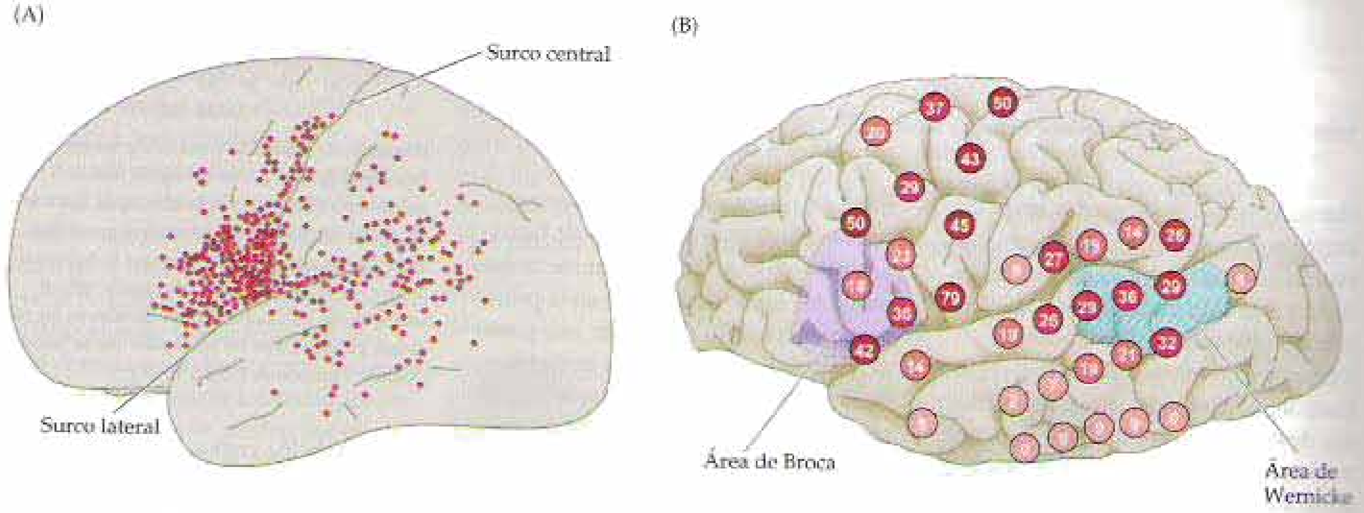
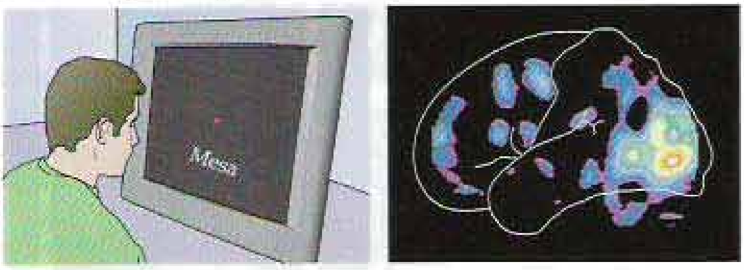
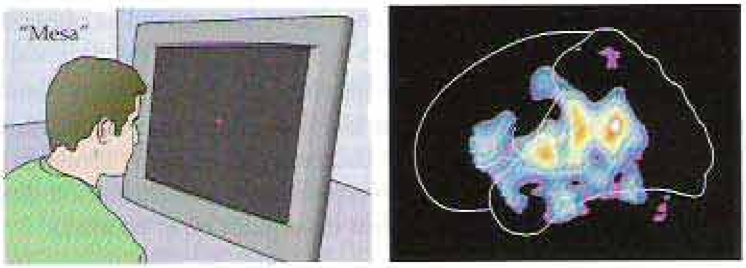


Fig. 26-5. Pruebas de la variabilidad de la representación del lenguaje entre los individuos, determinada mediante estimulación eléctrica durante la neurocirugía. **A.** Diagrama del estudio original de Penfield que muestra los sitios del hemisferio izquierdo en los que la estimulación eléctrica interfirió sobre el habla. **B.** Diagramas que resumen los datos de 117 pacientes cuyas áreas del lenguaje fueron mapeadas mediante el registro eléctrico en el momento de la cirugía. El número en cada círculo rojo indica el porcentaje (muy variable) de los pacientes que mostraron interferencia sobre el lenguaje en respuesta a la estimulación en ese sitio. Obsérvese también que muchos de los sitios que producían interferencia están fuera de las áreas clásicas del lenguaje (área de Broca, se muestra en violeta; área de Wernicke, se muestra en azul). (A de Penfield y Roberts, 1959; B de Ojemann y col., 1989.)

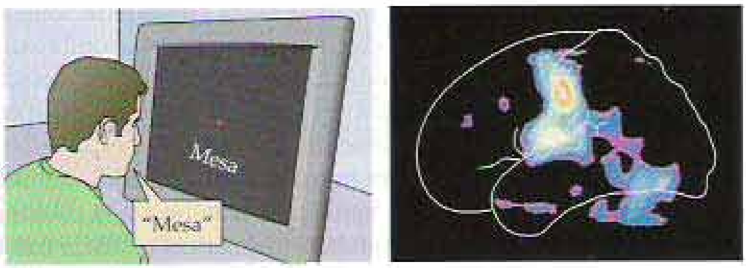
Observación pasiva de palabras



Audición de palabras



Emisión de palabras



Generación de asociaciones de palabras

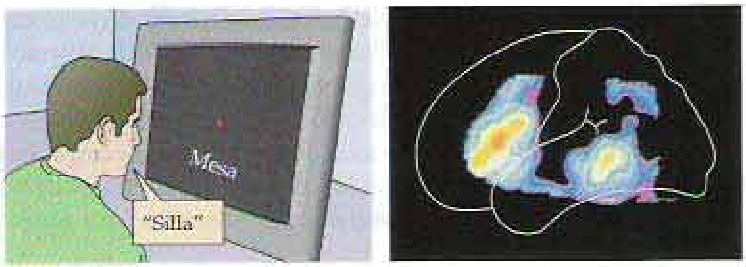


Fig. 26-6. Regiones del hemisferio izquierdo relacionadas con el lenguaje mapeadas con tomografía por emisión de positrones (PET) en un ser humano normal. Los individuos se ubicaron en el interior del tomógrafo para PET y siguieron las instrucciones de una pantalla especial (no se ilustran estos detalles). Los paneles izquierdos indican las tareas que se están practicando antes del barrido. Las imágenes de la PET se muestran a la derecha. Según lo esperado, las tareas del lenguaje, como escuchar palabras y generar asociaciones de palabras, producen actividad en las áreas de Broca y de Wernicke. Sin embargo, también existe actividad en las áreas sensitiva y motora primarias y de asociación durante las tareas activas y pasivas del lenguaje. Estas observaciones indican que el procesamiento del lenguaje involucra regiones corticales además de las áreas clásicas del lenguaje. (De Posner y Raichle, 1994.)

ve Petersen y sus colegas en la Washington University de St. Louis, han desafiado los puntos de vista excesivamente rígidos de la localización y la lateralización de la función lingüística. Si bien se desarrollan niveles elevados de actividad en las regiones esperadas, se activan grandes áreas de ambos hemisferios en las tareas de reconocimiento o producción de palabras.

Por último, Hanna Damasio y sus colegas de la University of Iowa han demostrado que se activan distintas regiones de la corteza temporal cuando los individuos estudiados realizan tareas en las cuales deben nombrar personas, animales o herramientas particulares (fig. 26-7). Esta localización explica el hallazgo clínico de que cuando se daña una región relativamente limitada del lóbulo temporal (habitualmente a causa de un accidente cerebrovascular del lado izquierdo), los déficit del lenguaje a veces se limitan a una categoría particular de

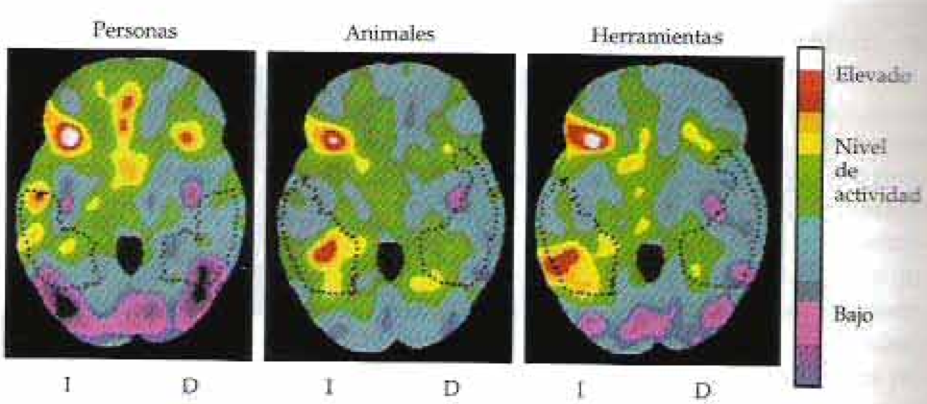


Fig. 26-7. Diferentes regiones del lóbulo temporal son activadas por diferentes categorías de palabras utilizando imágenes de PET. Las líneas de puntos muestran la localización de las regiones temporales correspondientes en estas vistas horizontales. Obsérvense los diferentes patrones de actividad en el lóbulo temporal en respuesta a cada categoría de estímulo. (De Damasio y col., 1996.)

objetos. Estos estudios también son compatibles con los estudios electrofisiológicos de Ojemann, lo que indica que el lenguaje al parecer está organizado según categorías del significado y no por palabras individuales. Tomados en conjunto, estos estudios están aumentando rápidamente la información disponible acerca del modo en que está representado el lenguaje en el encéfalo.

El rol del hemisferio derecho en el lenguaje

Dado que existen exactamente las mismas áreas citoarquitectónicas en la corteza de ambos hemisferios, sigue vigente una cuestión asombrosa. ¿Cuál es la verdadera función de las áreas comparables del hemisferio derecho? En realidad a menudo se *desarrollan* déficit del lenguaje luego del daño en el hemisferio derecho. El efecto más evidente de estas lesiones es la ausencia de los componentes emocionales y tonales normales del lenguaje –denominados **elementos prosódicos**– que imparten significado adicional a la comunicación verbal. Esta "coloratura" del habla es fundamental para el mensaje transmitido y en algunos idiomas (p. ej., chino mandarín) incluso se la utiliza para modificar el significado literal de la palabra emitida. Estas deficiencias, denominadas **aprosodias**, se asocian con lesiones en el hemisferio derecho en las regiones corticales que corresponden a las áreas de Broca y de Wernicke y las regiones asociadas en el hemisferio izquierdo. Las aprosodias indican que si bien el hemisferio izquierdo (o, para decirlo mejor, distintas regiones corticales en el interior de ese hemisferio) puede destacarse en la comprensión y la producción del lenguaje en la mayoría de los seres humanos, otras regiones, que incluyen áreas del hemisferio derecho, son necesarias para generar la riqueza plena de la palabra cotidiana.

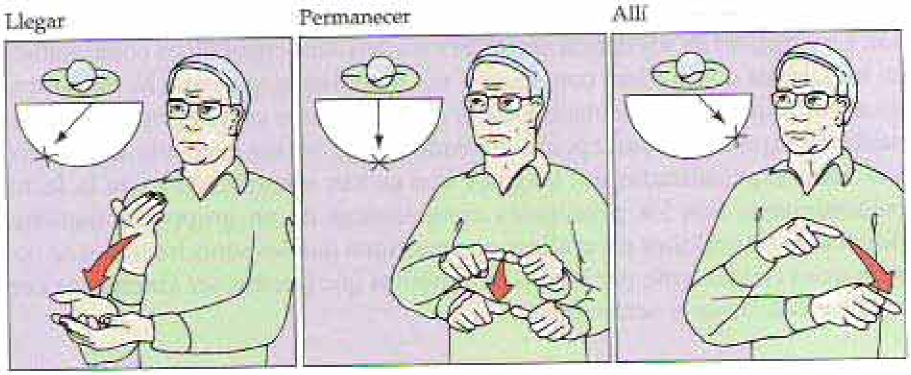
En síntesis, las regiones del hemisferio izquierdo definidas clásicamente operan más o menos como se anunció, pero algunos estudios más recientes han demostrado que otras áreas del hemisferio izquierdo y el hemisferio derecho contribuyen en forma clara e importante a la producción y la comprensión del lenguaje.

Lenguaje de signos

La implicación de por lo menos algunos aspectos del relato precedente es que la organización cortical del lenguaje no refleja simplemente especializaciones para la audición y la palabra; las regiones encefálicas del lenguaje están organizadas en forma más amplia para el procesamiento de los símbolos correspondientes a la comunicación social. Un fuerte apoyo a esta conclusión ha provenido de estudios del lenguaje de signos en individuos sordos de nacimiento.

El *American Sign Language* (Lenguaje Norteamericano de Señas) tiene todos los componentes (p. ej., gramática, sintaxis y tono emocional) del lenguaje hablado y oído. Sobre la base de este conocimiento, Ursulla Bellugi y sus colegas del Salk Institute examinaron la localización cortical de las capacidades de lenguaje de signos en pacientes que habían sufrido lesiones en el hemisferio derecho o en el hemisferio izquierdo. Todos estos individuos sordos nunca habían aprendido el lenguaje oral, habían utilizado los signos durante toda la vida, tenían cónyuges sordos, eran miembros de una comunidad de sordos y eran diestros. Los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo, que en cada caso afectaban las áreas del lenguaje de los lóbulos frontal, temporal o ambos, tenían déficit mensurables en la producción y la comprensión de los signos cuando se los comparó con personas normales de edad similar que hablaban por signos (fig. 26-8). Por el contrario, los pacientes con lesiones en aproximadamente las mismas áreas del hemisferio derecho no tenían "afasias" para los signos. En su lugar, como se predijo a partir de otros pacientes que oían y tenían lesiones similares, las capacidades del hemisferio derecho como procesamiento visuoespacial, procesamiento emocional y tono emocional evidentes en los signos estaban afectadas. Si bien la cantidad de individuos estudiados necesariamente fue pequeña (los sordos que utilizan lenguaje de signos y tienen lesiones de las áreas del lenguaje son comprensiblemente difíciles de identificar), la capacidad de comunicación por signos y visual está evidentemente representada de manera predominante en el hemisferio izquierdo, en las mismas áreas que el lenguaje hablado. Estos resultados concuerdan con la idea de que las regiones del lenguaje del encéfalo se especializan en la representación de la comunicación social por medio de símbolos, más que en el lenguaje oído y hablado per se.

Paciente con déficit de signos



Forma correcta

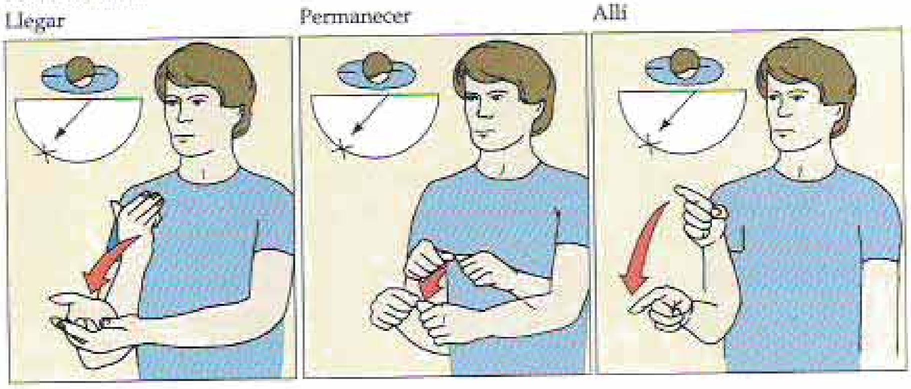


Fig. 26-8. Déficit de signos en individuos con sordera congénita que habían aprendido el lenguaje de signos desde el nacimiento y más tarde sufrieron lesiones de las áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo. En esta paciente las lesiones del hemisferio izquierdo produjeron problemas en los signos análogos a las afasias que se observan después de lesiones comparables en pacientes que oyen y hablan. En este ejemplo el paciente (paneles superiores) está expresando la oración: "Llegamos a Jerusalén y nos quedamos allí". En comparación con un control normal (paneles inferiores), este paciente puede controlar correctamente la orientación espacial de los signos. La dirección de los signos correctos y la dirección aberrante de los signos "afásicos" están indicadas en el ángulo superior izquierdo de cada panel. (De Bellugi y col., 1989.)

La capacidad de comunicación visual y por signos, al igual que su análoga por medio de la audición y del habla, surge en la lactancia temprana. La observación cuidadosa del balbuceo en los lactantes que oyen (y que finalmente hablan) muestra la producción de un patrón predecible de sonidos relacionados con la adquisición final del lenguaje hablado. Por consiguiente, el balbuceo prefigura el lenguaje verdadero e indica que la capacidad innata de imitación del lenguaje es una parte clave del proceso por el cual finalmente se adquiere un lenguaje completo. Los descendientes de padres sordos que hablan por signos "balbucean" con sus manos en gestos que aparentemente son los antecedentes de los signos (véase fig. 23-1). Al igual que el balbuceo verbal, la cantidad de balbuceo manual aumenta con la edad hasta que el niño comienza a formar signos precisos y significativos. Estas observaciones indican que la estrategia para adquirir los rudimentos de la comunicación simbólica a partir de señales parentales o de otras señales –cualquiera que sea el medio de expresión– es similar.

Resumen

Se han utilizado distintos métodos para comprender la organización del lenguaje en el encéfalo humano. Este esfuerzo comenzó en el siglo XIX con la correlación de los signos y los síntomas clínicos con la localización de lesiones encefálicas determinadas post mortem. En el siglo XX otras observaciones clínicas, junto con los estudios de pacientes con encéfalo dividido, el mapeo en la neurocirugía, la anestesia transitoria de un hemisferio único y las técnicas por imágenes no invasivas como la PET y la RMf, ampliaron mucho el conocimiento acerca de los sustratos neurales del lenguaje. En conjunto estos enfoques diversos demuestran que las cortezas perisilvianas del hemisferio izquierdo son especialmente importantes para el lenguaje normal en la gran mayoría de los seres humanos. El hemisferio derecho también contribuye en forma importante al lenguaje, sobre todo al conferirle un tono emocional. La similitud de los déficit secundarios a lesiones encefálicas comparables en individuos con sordera congénita y sus homólogos que oyen ha demostrado además que la representación cortical del lenguaje es independiente de su modo de expresión o percepción (hablado y oído versus gesticulado y visto). Las áreas especializadas del lenguaje que se han identificado hasta la fecha evidentemente son los principales componentes de un grupo ampliamente distribuido de regiones encefálicas que permiten que los seres humanos se comuniquen eficazmente por medio de símbolos que pueden ser vinculados con objetos, conceptos y sentimientos.

Lecturas adicionales

Revisiones

Bellugi, U., H. Poizner y E. S. Klima (1989) Language, modality, and the brain. Trends Neurosci. 12: 380-388.

Damasio, A. R. (1992) Aphasia. New Eng. J. Med. 326: 531-539.

Damasio A. R. y H. Damasio (1992) Brain and language. Sci. Amer. 267 (Sept.): 89-95.

Damasio A. R. y N. Geschwind (1984) The neural basis of language. Annu. Rev. Neurosci. 7: 127-147.

Etcoff, N. L. (1986) The neurophysiology of emotional expression. En *Advances in Clinical Neuropsychology*, volumen 3, G. Goldstein y R. E. Tarter (eds.). New York: Quantum, pp. 127-179.

Lenneberg, E. H. (1967) Language in the context of growth and maturation. En *Biological Foundations of Language*. New York: John Wey and Sons, pp. 125-395.

Ojemann, G. A. (1983) The intrahemispheric organization of human language, derived with electrical stimulation techniques. Trends Neurosci. 4: 184-189.

Ojemann, G. A. (1991) Cortical organization of language. J. Neurosci. 11: 2281-2287.

Sperry, R. W. (1974) Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. En *The Neurosciences: Third Study Program*, F. O. Schmitt and F. G. Worden (eds.). Cambridge, MA: The MIT Press, pp. 5-19.

Sperry, R. W. (1982) Some effects of disconnecting the cerebral hemispheres. Science 217:1223-1226.

Artículos originales importantes

Creutzfeldt, O., G. Ojemann y E. Lettich (1989) Neuronal activity in the human temporal lobe. I. Response to Speech. Exp. Brain Res. 77: 451-475.

Caramazza, A. y A. E. Hillis (1991) Lexical organization of nouns and verbs in the brain. Nature 349: 788-790.

Damasio, H., T. J. Grabowski, D. Tranel, R. D. Hichwa y A. Damasio (1996) A neural basis for lexical retrieval. Nature 380: 499-505.

Eimas, P. D., E. R. Siqueland, P. Jusczyk y J. Vigorito (1971) Speech perception in infants. Science 171: 303-306.

Gazzaniga, M. S. (1998) The split brain revisited. Sci. Amer. 279 (July): 50-55.

Gazzaniga, M. S., R. B. Lury y G. R. Man Gun (1998) cap. 8, Language and the Brain. En *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. New York: W. W. Norton and Co., pp. 289-321.

Gazzaniga, M. S. y R. W. Sperry (1967) Language after section of the cerebral commissures. Brain 90: 131-147.

Geschwind, N. y W. Levitsky (1968) Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. Science 161: 186-187.

Ojemann, G. A. y H. A. Whitaker (1978) The bilingual brain. Arch. Neurol. 35: 409-412.

Petersen, S. E., P. T. Fox, M. I. Posner, M. Mintun y M. E. Raichle (1988) Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Nature 331: 585-589.

Pettito, L. A. y P. F. Marentette (1991) Babbling in the manual mode: Evidence for the ontogeny of language. Science 251: 1493-1496.

Wada, J. A., R. Clarke y A. Hamm (1975) Cerebral hemispheric asymmetry in humans: Cortical speech zones in 100 adult and 100 infant brains. Arch. Neurol. 32: 239-246.

Westbury, C. F., R. J. Zatorre y A. C. Evans (1999) Quantifying variability in the planum temporale: A probability map. Cerebral Cortex 9: 392-405.

Libros

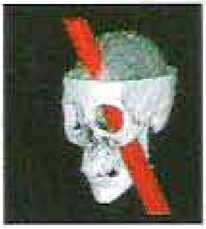
Gardner, H. (1974) The Shattered Mind: *The Person After Brain Damage*. New York: Vintage.

Lenneberg, E. (1967) *The Biological Foundations of Language*. New York: Wiley.

Pinker, S. (1994) *The Language Instinct: How the Mind Creates Language*. New York: William Morrow and Company.

Posner, M. I. y M. E. Raichle (1994) *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.

Capítulo 27



Sueño y vigilia

Aspectos generales

El sueño –definido en el plano de la conducta por la suspensión normal de la conciencia y desde el punto de vista electrofisiológico por criterios de ondas encefálicas específicas– insume un tercio de nuestra vida. Se desarrolla en todos los mamíferos, y probablemente en todos los vertebrados. Deseamos dormir cuando tenemos sueño, y según algunos estudios realizados en animales la privación continua de sueño finalmente puede ser fatal. Sin embargo, es sorprendente observar que este estado peculiar no es resultado de una simple disminución de la actividad encefálica; por ejemplo, en el sueño REM (movimiento oculares rápidos), el encéfalo se encuentra casi tan activo como cuando la persona está despierta. Más bien, el sueño es una serie de estados encefálicos controlados con precisión, cuya secuencia está gobernada por un grupo de núcleos del tronco del encéfalo que se proyectan ampliamente en todo el encéfalo y la médula espinal. La razón por la que se producen estos niveles elevados de actividad encefálica durante el sueño REM, la importancia de la actividad onírica y la base para el efecto restaurador del sueño son todos temas que aún no se conocen bien. La importancia clínica del sueño es evidente a partir de la prevalencia de los trastornos del sueño (insomnio). En un solo año unos 40 millones de estadounidenses sufren de trastornos crónicos del sueño y otros 30 millones experimentan problemas ocasionales (al menos algunos días al mes) que tienen la gravedad suficiente como para interferir con las actividades cotidianas.

¿Por qué los seres humanos (y muchos otros animales) duermen?

Para sentirse descansado y recuperado al despertarse, la mayoría de los adultos necesita 7-8 horas de sueño, aunque esta cantidad varía entre los individuos (fig. 27-1A). En consecuencia, pasamos una fracción considerable de nuestra vida en este estado misterioso. En los lactantes el requerimiento es mucho mayor (17 horas al día o más) y los adolescentes necesitan en promedio unas 9 horas de sueño. A medida que las personas envejecen suelen tener un sueño más liviano y más breve por la noche, aunque es probable que su necesidad no sea mucho menor que en el adulto joven (fig. 27-1B). Por lo tanto, los adultos ancianos a menudo "se preparan" para períodos de sueño nocturno más cortos y más livianos tomando siestas durante el día. Dormir muy poco genera una "deuda de sueño" que se puede recuperar en los días siguientes. Mientras tanto, se afectan en grado variado el juicio, el tiempo de reacción y otras funciones. Por lo tanto, el sueño escaso tiene un precio, a veces con consecuencias trágicas. En los Estados Unidos solamente, se estima que la fatiga contribuye a más de 100.000 accidentes por año en carreteras, lo que conduce a unas 70.000 lesiones y unas 1.500 muertes.

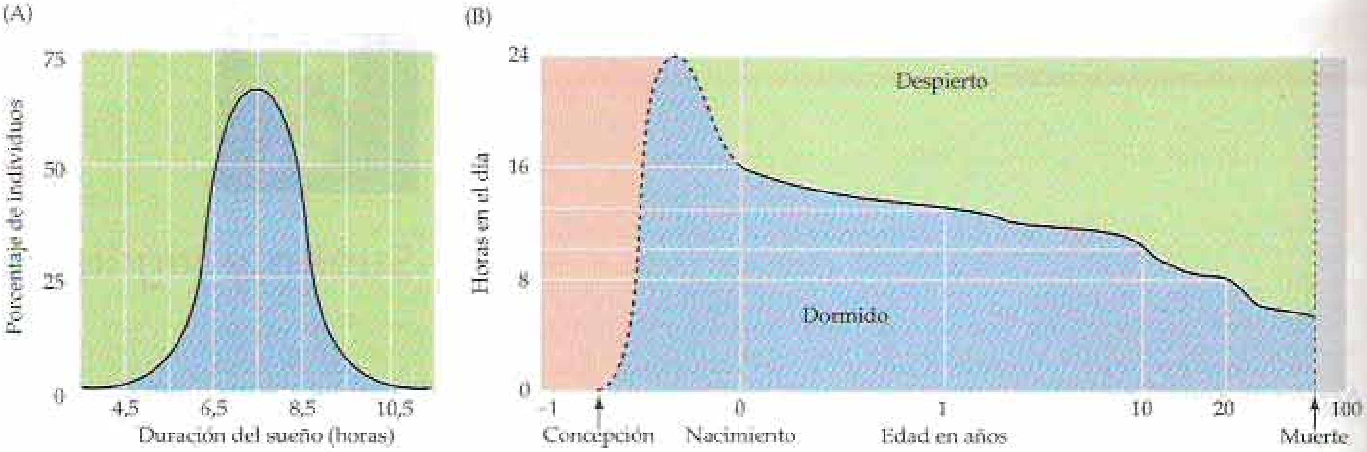


Fig. 27-1. Duración del sueño. **A.** La duración del sueño cada noche en los adultos normalmente se distribuye con una media de 7,5 horas y una desviación estándar de unas 1,25 horas. Por lo tanto, cada noche alrededor de dos tercios de la población duerme entre 6,25 y 8,75 horas. **B.** Duración del sueño diurno en función de la edad. (Tomado de Hobson, 1989.)

El sueño (o al menos un período fisiológico de quiescencia) es un comportamiento altamente conservado que se desarrolla en animales que varían desde las moscas de la fruta hasta los seres humanos (recuadro A). A pesar de esta prevalencia, no se sabe bien *por qué* dormimos. Dado que un animal es particularmente vulnerable cuando está dormido, debe tener ventajas evolutivas que superan a esta desventaja considerable. Shakespeare llamó al sueño la "suave enfermera de la naturaleza", destacando (como lo han hecho muchos otros) la cualidad reparadora del sueño. Desde una perspectiva de la conservación de energía, una función del sueño es recuperar los niveles encefálicos de glucógeno, que caen durante las horas de vigilia. Además, dado que generalmente hace más frío por la noche, deberíamos consumir más energía para mantenernos calientes si estuviéramos activos durante ese período. La temperatura corporal tiene un ciclo de 24 horas (al igual que muchos otros índices de actividad y de estrés), y alcanza un nivel mínimo por la noche, lo que reduce así la pérdida de calor (fig. 27-2). Como podría esperarse, el metabolismo medido por el consumo de oxígeno disminuye durante el sueño. Otro motivo convincente es que los seres humanos y muchos otros animales que duermen por la noche son muy dependientes de la información visual para encontrar alimentos y evitar predadores.

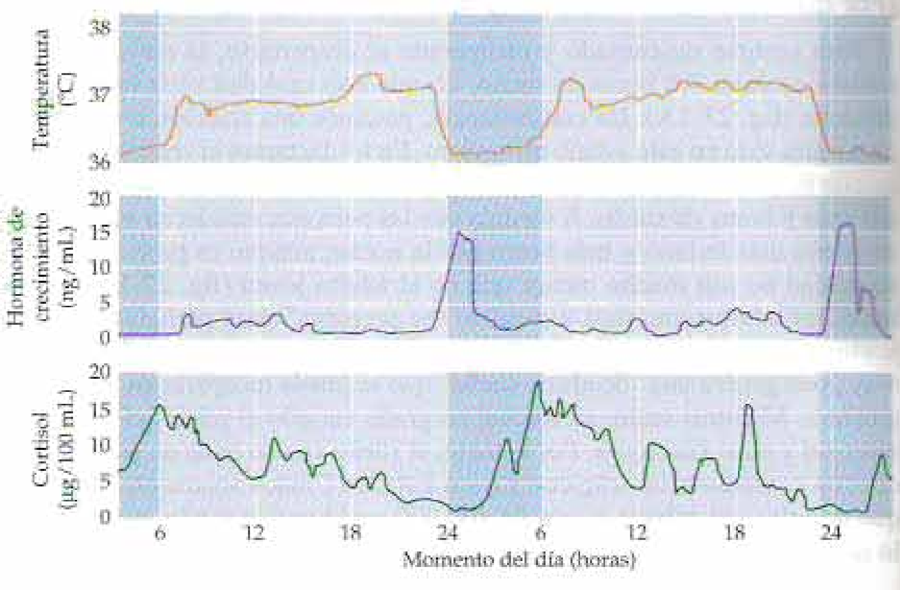


Fig. 27-2. Ritmo circadiano de la temperatura corporal central y de los niveles de la hormona de crecimiento y cortisol en sangre. En las primeras horas de la noche la temperatura central comienza a disminuir mientras que la hormona de crecimiento empieza a aumentar. El nivel de cortisol, que refleja el estrés, comienza a incrementarse en la mañana y se mantiene elevado durante varias horas.

Recuadro A

Estilos de sueño en las diferentes especies

Una amplia variedad de animales tiene un ciclo descanso-actividad que a menudo (pero no siempre) se desarrolla en un ritmo diario (circadiano). Sin embargo, aun entre los mamíferos, la organización del sueño depende mucho de la especie en cuestión. Como regla general, los animales predadores pueden entregarse, como nosotros lo hacemos, a períodos largos e ininterrumpidos de sueño que pueden ser nocturnos o diurnos, según el momento del día en que el animal adquiere el alimento, se aparea, cuida a sus cachorros y maneja otras necesidades vitales. Sin embargo, la supervivencia de los animales que son presas depende mucho más críticamente de la vigilancia nocturna. Estas especies –tan diversas como conejos y jirafas– duermen durante intervalos cortos que no suelen durar más que algunos minutos. Las musarañas, los mamíferos más pequeños, apenas duermen.

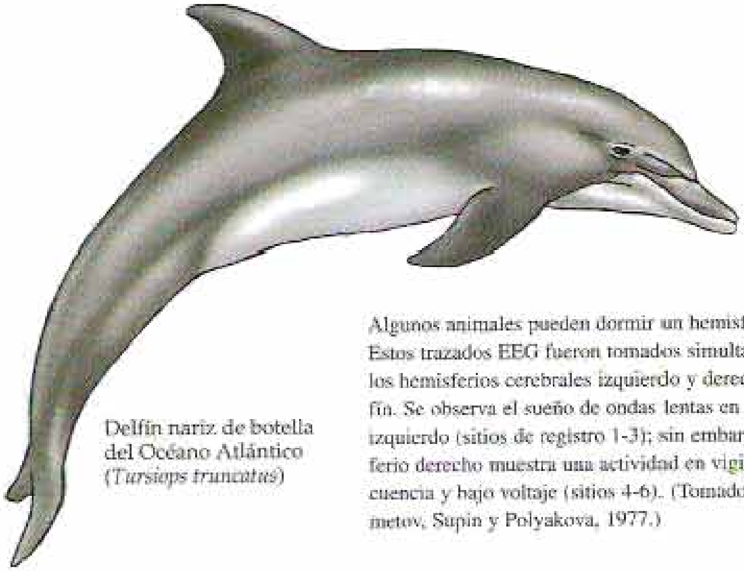
Una solución especialmente notable al problema del mantenimiento de la vigilancia durante el sueño se observa en los delfines y las focas, en los que el sueño alterna entre los dos hemisferios cerebrales (véase fig.). Así, un hemisferio puede mostrar los signos electroencefalográficos de la vigilia, mientras que el otro exhibe las características del sueño (véanse recuadro C y fig. 27-5). En resumen, si bien los períodos de descanso son evidentemente esenciales para el funcionamiento correcto del encéfalo, y sobre todo para la homeostasis normal, la forma de obtener el reposo depende de las necesidades particulares de cada especie.

Bibliografía

ALLISON, T. Y D. V. CICCHETTI (1976) Sleep in mammals: Ecological and constitutional correlates. Science 194: 732-734.

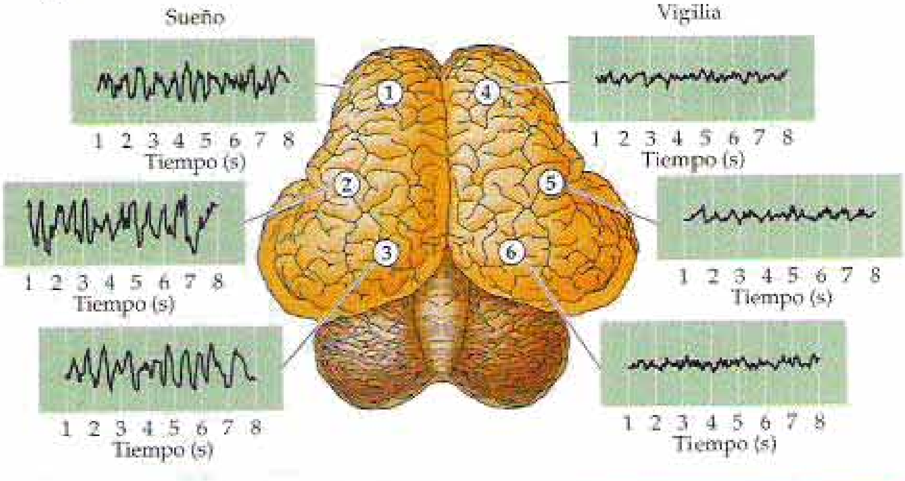
ALLISON, T. H. Y H. VAN TWYVER (1970) The evolution of sleep. Natural History 79: 56-65.

ALLISON, T., H. VAN TWYVER Y W. R. GOFF (1972) Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. Arch. Ital. Biol. 110: 145-184.



Delfín nariz de botella del Océano Atlántico (*Tursiops truncatus*)

Algunos animales pueden dormir un hemisferio a la vez. Estos trazados EEG fueron tomados simultáneamente de los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho de un delfín. Se observa el sueño de ondas lentas en el hemisferio izquierdo (sitios de registro 1-3); sin embargo, el hemisferio derecho muestra una actividad en vigilia de alta frecuencia y bajo voltaje (sitios 4-6). (Tomado de Mukhametov, Supin y Polyakova, 1977.)



Cualquiera sean las razones para dormir, en los mamíferos el sueño es evidentemente necesario para la supervivencia. Las ratas privadas de sueño pierden peso a pesar de una ingestión creciente de alimento y progresivamente dejan de regular la temperatura corporal a medida que su temperatura central aumenta varios grados. También desarrollan infecciones, lo que sugiere cier-

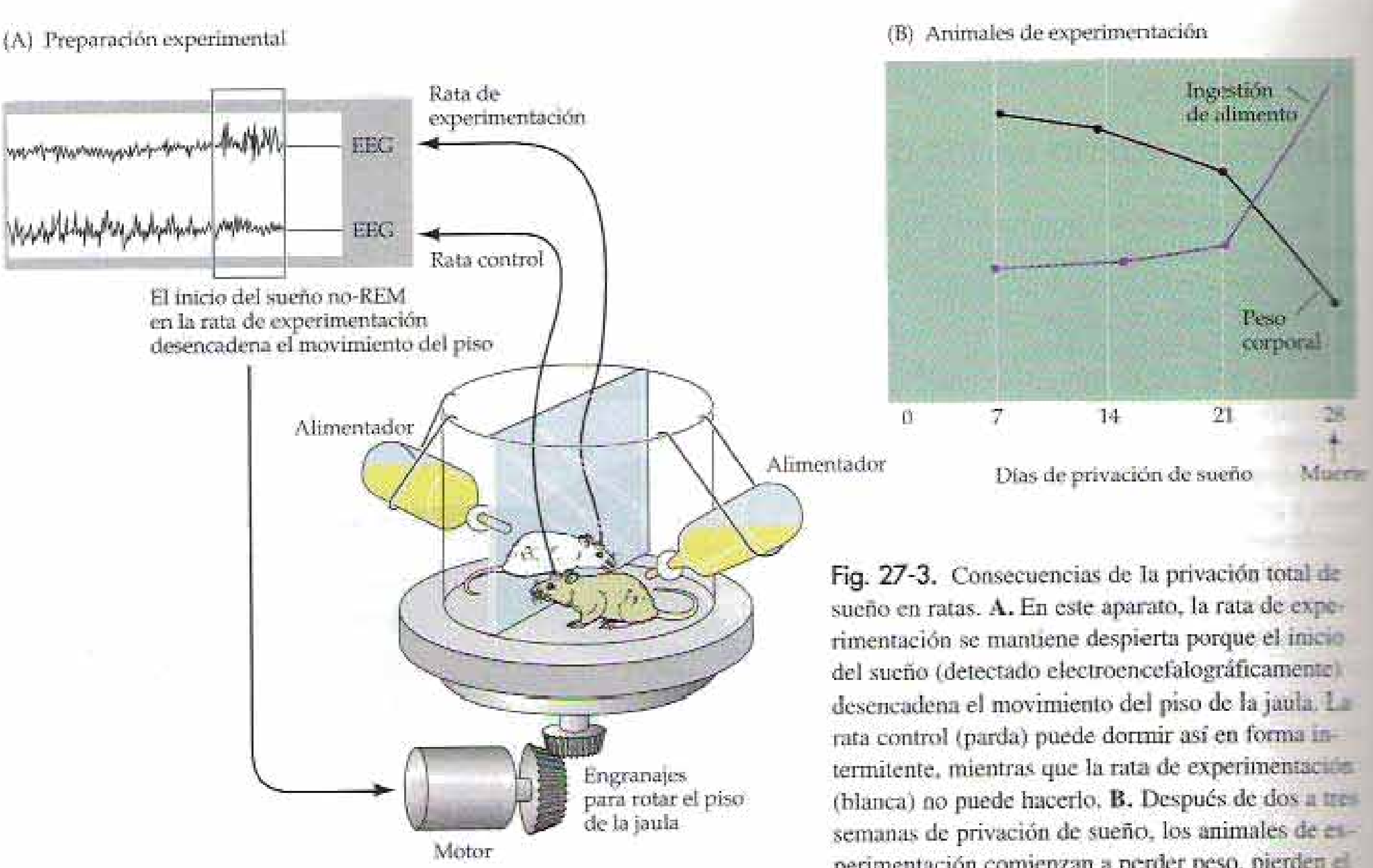

(A) Preparación experimental
Rata de experimentación
EEG
EEG
Rata control
El inicio del sueño no-REM en la rata de experimentación desencadena el movimiento del piso
Alimentador
Alimentador
Engranajes para rotar el piso de la jaula
Motor
(B) Animales de experimentación
Ingestión de alimento
Peso corporal
0
7
14
21
28
Días de privación de sueño
Muerte

Fig. 27-3. Consecuencias de la privación total de sueño en ratas. **A.** En este aparato, la rata de experimentación se mantiene despierta porque el inicio del sueño (detectado electroencefalográficamente) desencadena el movimiento del piso de la jaula. La rata control (parda) puede dormir así en forma intermitente, mientras que la rata de experimentación (blanca) no puede hacerlo. **B.** Después de dos a tres semanas de privación de sueño, los animales de experimentación comienzan a perder peso, pierden el control de su temperatura corporal y finalmente mueren. (Tomado de Bergmann y col., 1989.)

to compromiso del sistema inmune. Las ratas con privación completa de sueño mueren en algunas semanas (fig. 27-3A, B). En los seres humanos la falta de sueño conduce a un deterioro de la memoria y a una reducción de las capacidades cognitivas y, si la privación persiste, a oscilaciones del estado de ánimo y a menudo alucinaciones. Los pacientes con la enfermedad genética denominada *insomnio familiar fatal* –como el nombre lo indica– mueren luego de varias semanas después del inicio. Esta enfermedad, que aparece en la edad media, se caracteriza por alucinaciones, crisis comiciales, pérdida del control motor e incapacidad para entrar en un estado de sueño profundo (véase la sección "Estadios del sueño").

El período documentado más largo de insomnio voluntario en un ser humano es de 453 horas, 40 minutos (aproximadamente 19 días): un registro logrado sin estimulación farmacológica alguna. El hombre joven involucrado se recuperó luego de algunos días, durante los cuales durmió más de lo normal, pero por otra parte no parecía desmejorado.

El ciclo circadiano de sueño y vigilia

El sueño humano se desarrolla con periodicidad circadiana (*circa* = alrededor; *dia* = día) y los biólogos interesados en los ritmos circadianos exploraron algunas cuestiones relacionadas con este ciclo diario. Por ejemplo, ¿qué sucede cuando se impide que los individuos sensen las señales que utilizan normalmente para distinguir la noche del día? Este interrogante se evaluó colocando voluntarios en un entorno como una cueva o un búnker que carece de señales externas del tiempo (fig. 27-4). En un experimento típico de este tipo, los individuos se sometieron a un período de 5 a 8 días que incluyó interacciones sociales, comidas a horarios normales y señales temporales (radio, televisión). Durante este período de aclimatación, los individuos se levantaron y se fueron a dormir a los horarios habituales y mantuvieron un ciclo sueño-vigilia de 24 horas. Sin embargo, luego de eliminadas las señales normales, los individuos se despertaron más tarde cada día, y el ciclo de sueño y vigilia se prolongó gradualmente hasta unas 26 horas. Cuando los voluntarios retornaron a un entorno normal, se restableció rápidamente el ciclo de 24 horas. Por lo tanto, los seres humanos (y muchos otros animales; véase recuadro B) tienen un "reloj" interno que opera incluso en ausencia de información externa acerca de la hora del día; bajo estas condiciones, se afirma que el reloj es de "libre corrida".

Se presume que los ritmos circadianos se desarrollaron para mantener períodos apropiados de sueño y vigilia y para controlar otros ritmos diarios a pesar de la cantidad variable de luz diurna y oscuridad en diferentes estaciones y en distintos lugares del planeta. Para sincronizar los procesos fisiológicos con el ciclo día-noche (denominado *fotoentrenamiento*), el reloj biológico debe detectar las disminuciones en la cantidad de luz a medida que se aproxima la noche. No es sorprendente que los receptores que sensan estos cambios de

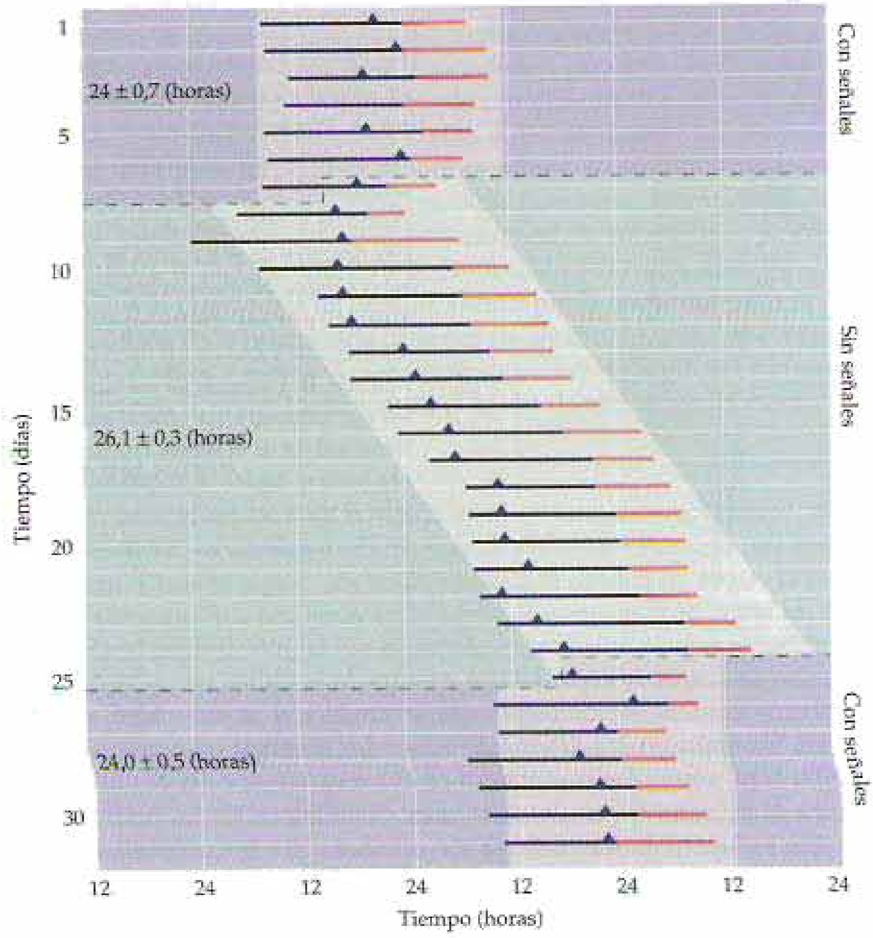


Fig. 27-4. Ritmo de vigilia (líneas azules) y sueño (líneas rojas) de un voluntario en una cámara de aislamiento con señales del ciclo día-noche y sin ellas. Los números representan la media ± desviación estándar de un ciclo completo vigilia-sueño en cada estadio. Los triángulos representan las horas cuando la temperatura rectal era máxima. (Tomado de Aschoff, 1965, según se reproduce en Schmidt y col., 1983.)

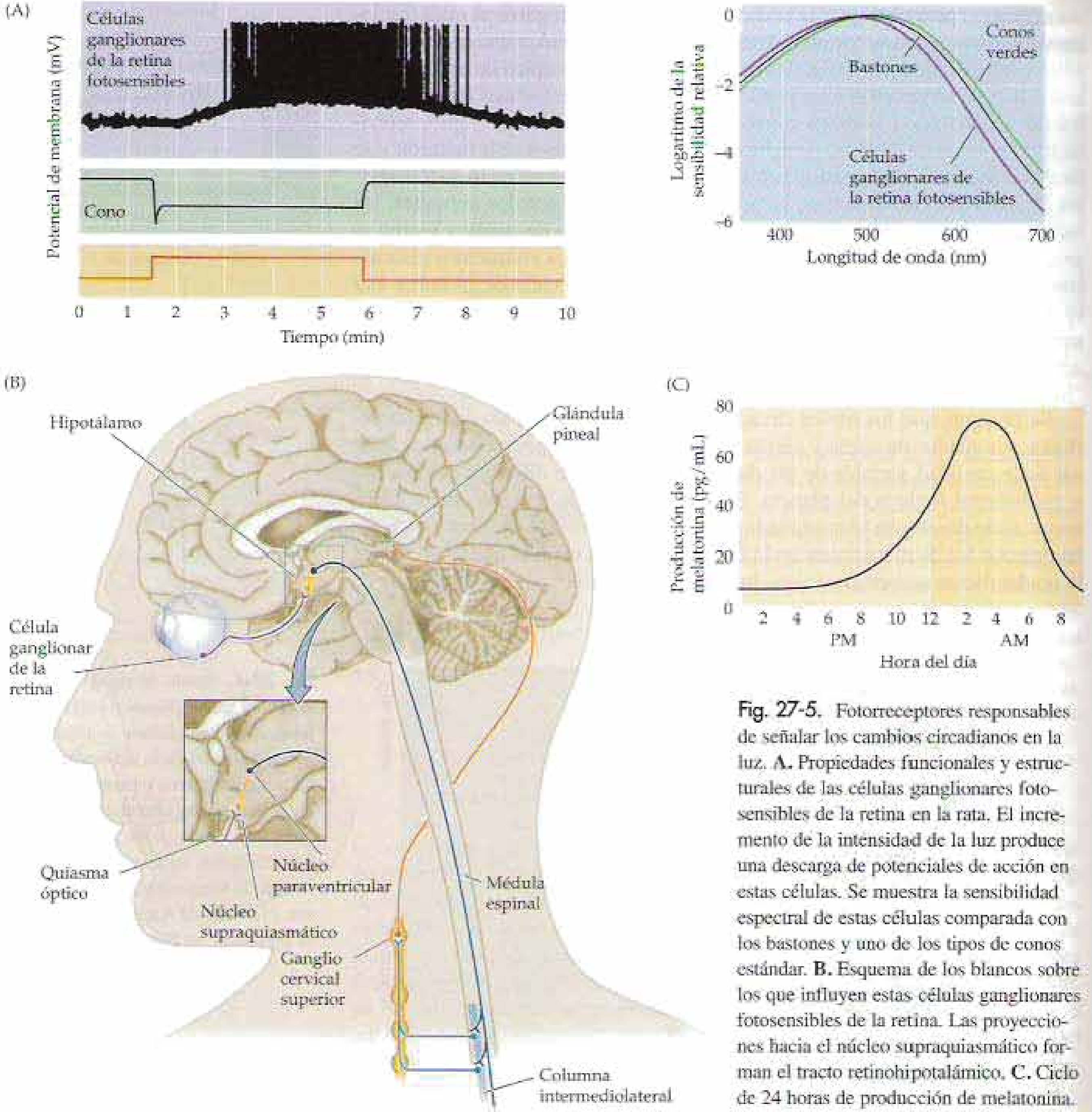

(A)
Células ganglionares de la retina fotosensibles
Cono
Potencial de membrana (mV)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tiempo (min)
0
-2
-4
-6
Logaritmo de la sensibilidad relativa
Conos verdes
Bastones
Células ganglionares de la retina fotosensibles
400
500
600
700
Longitud de onda (nm)
(B)
Hipotálamo
Glándula pineal
Célula ganglionar de la retina
Quiasma óptico
Núcleo paraventricular
Núcleo supraquiasmático
Ganglio cervical superior
Médula espinal
Columna intermediolateral
(C)
80
60
40
20
0
Producción de melatonina (pg/mL)
2
4
6
8
10
12
2
4
6
8
PM
AM
Hora del día

Fig. 27-5. Fotorreceptores responsables de señalar los cambios circadianos en la luz. **A.** Propiedades funcionales y estructurales de las células ganglionares fotosensibles de la retina en la rata. El incremento de la intensidad de la luz produce una descarga de potenciales de acción en estas células. Se muestra la sensibilidad espectral de estas células comparada con los bastones y uno de los tipos de conos estándar. **B.** Esquema de los blancos sobre los que influyen estas células ganglionares fotosensibles de la retina. Las proyecciones hacia el núcleo supraquiasmático forman el tracto retinohipotalámico. **C.** Ciclo de 24 horas de producción de melatonina.

luz se encuentren en la capa nuclear externa de la retina, como lo demuestra la abolición del fotoentrenamiento que se produce si se extirpan o se cubren los ojos. Sin embargo, los detectores no son los bastones o los conos (fig. 27-5A). Más bien, estas células se ubican en el interior de la capa de células ganglionares de la retina de primates y ratones. A diferencia de los bastones y los conos que se hiperpolarizan cuando son activados por la luz (véase cap. 11), esta clase especial de células ganglionares contiene un fotopigmento nuevo llamado melanopsina, que la luz despolariza. Evidentemente la función de estos fotorreceptores distintivos es codificar la iluminación del ambiente y regular el reloj biológico. Esta regulación se logra por medio de axones que se encuentran en el tracto retinohipotalámico (fig. 27-5B), que se proyecta hacia el **núcleo supraquiasmático** (NSC) del hipotálamo anterior, sitio del control circadiano de las funciones homeostáticas.

La activación del NSC evoca respuestas en las neuronas cuyos axones hacen sinapsis primero en el núcleo paraventricular del hipotálamo y descienden hasta las neuronas simpáticas preganglionares en la zona intermediolateral en las astas laterales de la médula espinal torácica. Como se describió en el capítulo 20, estas neuronas preganglionares modulan las neuronas de los ganglios cervicales superiores cuyos axones posganglionares se proyectan hacia la **glándula pineal** (*pineal* significa "con forma de piña") en la línea media cerca del tálamo dorsal (fig. 27-5B). La glándula pineal sintetiza la neurohormona promotora del sueño melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) a partir del triptófano, y secreta melatonina en el torrente sanguíneo donde modula los circuitos del tronco del encéfalo que terminan por gobernar el ciclo sueño-vigilia. La síntesis de melatonina aumenta a medida que disminuye la luz en el medio ambiente y alcanza un nivel máximo entre las 2 y las 4 de la mañana (fig. 27-5C). En los ancianos la glándula pineal produce menos melatonina, lo que tal vez explica por qué los ancianos duermen menos por la noche y más a menudo están afectados por insomnio. La melatonina se utilizó para promover el sueño en los ancianos insomnes y para reducir la alteración del reloj biológico que se produce con el "jet lag" (o desajuste horario) pero aún no está claro si estos tratamientos son realmente eficaces.

La mayoría de los investigadores del sueño considera que el núcleo quiasmático superior es el "reloj maestro". La evidencia para esta conclusión es que su eliminación del NSC en los animales de experimentación produce la abolición del ritmo circadiano de sueño y vigilia. Además, cuando se colocan células del NSC en cultivo de órganos, muestran ritmos circadianos característicos (recuadro B). El NSC también gobierna otras funciones sincronizadas con el ciclo sueño-vigilia, como la temperatura corporal, la secreción de hormonas (p. ej., cortisol), la presión arterial y la producción de orina (véase fig. 27-2). En los adultos la producción de orina se reduce por la noche debido a la regulación circadiana de la producción de hormona antidiurética (ADH o vasopresina). Algunos niños y ancianos carecen de este control circadiano (si bien por razones diferentes), como lo demuestra el hecho de que mojen la cama.

Estadios del sueño

El ciclo normal del sueño y la vigilia en el ser humano implica que, en horarios específicos, se activen distintos sistemas neurales mientras que otros se desconectan. Durante siglos –en realidad hasta la década de 1950– la mayoría de las personas que pensaron en el sueño lo consideraron como un fenómeno unitario cuya fisiología era esencialmente pasiva y cuyo propósito era simplemente reparador. Sin embargo, en 1953 Nathaniel Kleitman y Eugene Aserinksy demostraron, por medio de los registros electroencefalográficos (EEG) de individuos normales, que en realidad el sueño comprende diferentes estadios que se desarrollan en una secuencia característica.

Durante la primera hora después de acostarse los seres humanos descienden en los estadios sucesivos del sueño (fig. 27-6). Éstos están definidos fundamentalmente por criterios electroencefalográficos (EEG) (recuadro C). Al inicio,

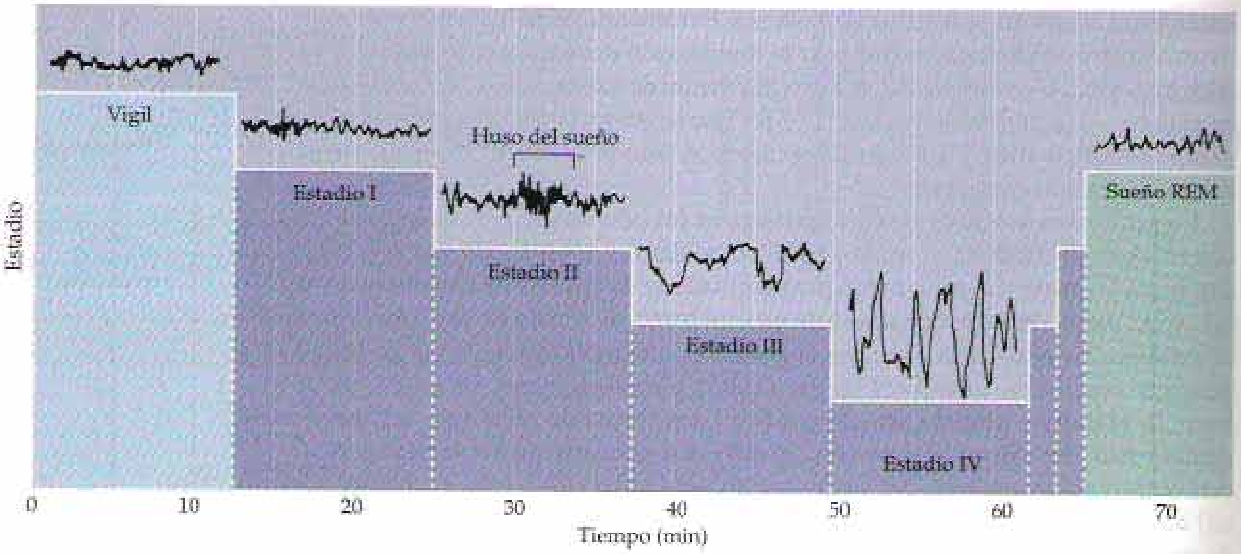


Fig. 27-6. Registros EEG durante la primera hora de sueño. El estado de vigilia con los ojos abiertos se caracteriza por actividad de alta frecuencia (15-60 Hz) y baja amplitud (~30 µV). Este patrón se denomina actividad beta. El descenso al sueño no-REM estadio I se caracteriza por la frecuencia decreciente (4-8 Hz) y una amplitud creciente (50-100 µV) del EEG denominadas ondas theta. El descenso hasta el sueño no-REM estadio II se caracteriza por oscilaciones de 10-12 Hz (50-150 µV) denominadas husos, que se desarrollan periódicamente y duran algunos segundos. El sueño no-REM estadio III se caracteriza por ondas más lentas de 2-4 Hz (100-150 µV). El sueño estadio IV está definido por ondas lentas (también llamadas delta) a 0,5-2 Hz (100-200 µV). Después de alcanzar este nivel de sueño profundo, la secuencia se invierte y se presenta un período de sueño con movimientos oculares rápidos o sueño REM. Este último se caracteriza por una actividad de bajo voltaje y alta frecuencia similar a la actividad del EEG de los individuos despiertos. (Adaptado de Hobson, 1989.)

durante la "somnolencia", el espectro de frecuencias del electroencefalograma se desplaza hacia los valores más bajos y la amplitud de las ondas corticales aumenta ligeramente. Este período de somnolencia, denominado **sueño estadio I**, finalmente da lugar al sueño leve o **sueño estadio II**, que se caracteriza por una disminución mayor de la frecuencia de las ondas del EEG y un aumento de su amplitud, junto con grupos de puntas intermitentes de alta frecuencia denominados **husos del sueño**. Los husos del sueño son descargas periódicas de actividad aproximadamente a 10-12 Hz que por lo general duran 1-2 segundos y surgen como resultado de las interacciones entre las neuronas talámicas y corticales. En el **sueño en estadio III**, que representa el sueño moderado a profundo, la cantidad de husos disminuye, mientras que la amplitud de la actividad del EEG aumenta aún más y la frecuencia sigue cayendo. En el nivel más profundo de sueño, el **sueño estadio IV**, también conocido como **sueño de ondas lentas**, la actividad EEG predominante consiste en fluctuaciones de alta amplitud y frecuencia muy baja (0,5-2 Hz) denominadas **ondas delta**, las ondas lentas características en virtud de las cuales esta fase recibe su nombre. (Obsérvese que también se puede considerar que reflejan una actividad eléctrica sincronizada de las neuronas corticales.) Toda la secuencia desde la somnolencia hasta el sueño en estadio IV profundo suele tardar una hora.

Estos cuatro estadios del sueño se denominan **sueño sin movimientos oculares rápidos (no-REM)** y su característica más sobresaliente es el sueño de ondas lentas (estadio IV). Es más difícil despertar a una persona del sueño de ondas lentas y por lo tanto se lo considera el estadio más profundo del sueño. Sin embargo, luego de un período de sueño de ondas lentas, los registros EEG muestran que los estadios del sueño se invierten, y se ingresa en un estadio muy diferente denominado **sueño con movimientos oculares rápidos (REM)**. En el sueño REM, los registros del EEG son notablemente similares a los del estadio de vigilia (véase fig. 27-6). Después de unos 10 minutos en sueño REM el encéfalo atraviesa de nuevo los estadios del sueño no-REM. En general, el sueño de ondas lentas se desarrolla otra vez en la segunda ronda de este ciclo continuo, pero habitualmente no se produce durante el resto de la noche (véase fig. 27-7). En promedio, se desarrollan otros cuatro períodos de sueño REM, y cada uno de ellos tiene una duración mayor.

En resumen, las 8 horas típicas de sueño que se experimentan cada noche comprenden en realidad varios ciclos que alternan entre sueño no-REM y sueño REM, y el encéfalo se encuentra muy activo durante gran parte de este período de supuesto letargo y descanso. La cantidad de sueño REM diario disminuye desde unas 8 horas al nacimiento hasta 2 horas a los 20 años sólo unos 45 minutos a los 70 años (véase fig. 27-1B). No se conocen las razones para este cambio en el transcurso de la vida.

Cambios fisiológicos en los estadios del sueño

Una variedad de cambios fisiológicos adicionales tienen lugar durante los diferentes estadios del sueño (fig. 27-7). Los períodos de sueño no-REM se caracterizan por movimientos oculares lentos de rotación y por disminución de tono muscular, los movimientos corporales, la frecuencia cardíaca, la respiración, la presión arterial, el índice metabólico y la temperatura. Todos estos parámetros alcanzan sus valores mínimos durante el sueño estadio IV. Por el contrario, los períodos de sueño REM se acompañan por aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el metabolismo hasta niveles casi tan altos como los observados en el estado de vigilia. El sueño REM, como su nombre lo indica, también se caracteriza por movimientos oculares rápidos y balísticos, constricción pupilar, parálisis de muchos grupos musculares grandes (aunque obviamente no del diafragma) y por la contracción de los músculos más pequeños en los dedos de manos y pies, y el oído medio. También se desarrolla una erección peniana espontánea durante el sueño REM; esto tiene importancia clínica para determinar si un síntoma de impotencia tiene una base fisiológica o psicológica. Se observó sueño REM en todos los mamíferos y al menos en algunas aves.

A pesar de la similitud de los registros EEG obtenidos en el sueño REM y en la vigilia, los dos estados encefálicos claramente no son equivalentes. El sueño REM se caracteriza por actividad onírica, que implica un tipo de alucinaciones visuales, caracterizada a menudo por un aumento de la emoción y la falta de autorreflexión y control volitivo. Como la mayoría de los músculos está inactivo durante el sueño REM, las respuestas motoras a los sueños son relativamente menores. (Caminar dormido, que es más frecuente en los niños de 4-12 años, y hablar en sueños en realidad se desarrollan durante el sueño no-REM y no suelen acompañarse por sueños ni ser motivados por ellos.) La parálisis física relativa que se produce durante el sueño REM surge de un aumento de la actividad en las neuronas GABAérgicas de la formación reticular pontina que se proyectan hacia las neuronas inhibidoras que hacen sinapsis por su parte con las neuronas motoras inferiores de la médula espinal (fig. 27-8). El aumento de actividad de las neuronas inhibidoras descendentes desde la protuberancia hasta los núcleos de la columna dorsal también produce una respuesta disminuida a los estímulos somatosensitivos. En conjunto, estas observaciones condujeron al aforismo de que el sueño no-REM se caracteriza por un encéfalo inactivo en un cuerpo activo, mientras que el sueño REM se caracteriza por un encéfalo activo en un cuerpo inactivo. Sin embargo es indudable que varios sistemas sensitivos y motores se activan secuencialmente durante los diferentes estadios del sueño.

Posibles funciones del sueño REM y la actividad onírica

A pesar de la riqueza de información descriptiva acerca de los estadios del sueño y de un esfuerzo de investigación intenso, los propósitos funcionales

Recuadro B

Mecanismos moleculares del reloj biológico

Casi todas las plantas y los animales adaptan su fisiología y su comportamiento al ciclo día-noche de 24 horas bajo el gobierno del reloj biológico. En la actualidad en algunos estudios de biología molecular se informó mucho acerca de los genes y las proteínas que constituyen la maquinaria de este reloj, historia que comenzó hace unos 30 años.

A comienzos de la década de 1970, Ron Konopka y Seymour Benzer, que trabajaban en el California Institute of Technology, descubrieron tres cepas mutantes de moscas de la fruta cuyos ritmos circadianos eran anormales. En otro análisis se observó que los mutantes eran alelos de un locus único, al que Konopka y Benzer denominaron el *gen período* o *per*. En ausencia de las señales ambientales normales (esto es, en la luz o la oscuridad constante), las moscas de tipo salvaje tienen períodos de actividad dirigidos a un ciclo de 24 horas; los mutantes per^S tienen ritmos de 19 horas, los mutantes per^l ritmos de 29 horas y los mutantes per^0 no tienen ritmo alguno aparente.

Aproximadamente 10 años después, Michael Young en la Rockefeller University y Jeffrey Hall y Michael Rosbash en la Brandeis University clonaron de manera independiente el primero de los tres genes *per*. Sin embargo, la clonación de un gen no pone necesariamente en evidencia su función. No obstante, el producto del gen Per, una proteína nuclear se encuentra en muchas células de *Drosophila* relacionadas con la producción de los ritmos circadianos de la mosca. Más aun, las moscas normales muestran una variación circadiana en la cantidad de mRNA de *per* y proteína Per, mientras que las moscas per^0 que carecen de ritmo circadiano no muestran este ritmo de la expresión de los genes.

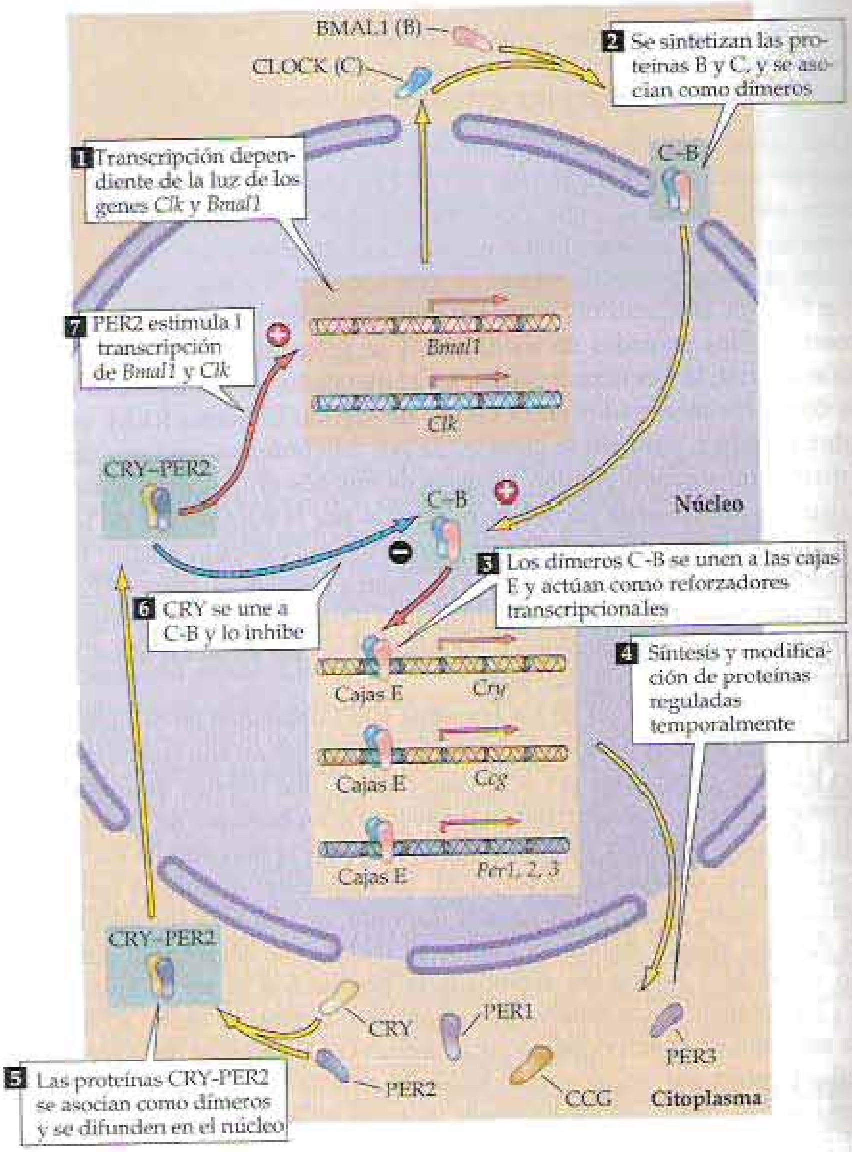

BMAL1 (B)
CLOCK (C)
2 Se sintetizan las proteínas B y C, y se asocian como dímeros
C-B
1 Transcripción dependiente de la luz de los genes *Clk* y *Bmal1*
7 PER2 estimula l transcripción de *Bmal1* y *Clk*
Bmal1
Clk
CRY–PER2
C-B
Núcleo
3 Los dímeros C-B se unen a las cajas E y actúan como reforzadores transcripcionales
6 CRY se une a C-B y lo inhibe
4 Síntesis y modificación de proteínas reguladas temporalmente
Cajas E
Cry
Cajas E
Ccg
Cajas E
Per1, 2, 3
CRY–PER2
CRY
PER1
PER3
5 Las proteínas CRY-PER2 se asocian como dímeros y se difunden en el núcleo
PER2
CCG
Citoplasma

Diagrama que muestra el asa de retroalimentación molecular que gobierna el reloj circadiano. (Tomado de Okamura y col., 1999.)

En la actualidad se han descubierto en los mamíferos muchos de los genes y las proteínas responsables de los ritmos circadianos en las moscas de la fruta. En los ratones el reloj circadiano se origina en la actividad de las proteínas (en letras mayúsculas) y los genes (en bastardilla) regulada temporalmente, incluidos CRY (*cryptochrome*), CLOCK (C) (*circadian locomotor out-*

put cycles kaput), BMAL1 (B) (*brain and muscle, ARNT-like*), PER1 (*Period1*), PER2 (*Period2*), PER3 (*Period3*) y vasopresina prepropresofisina (VP) (*clock-controlled genes; ccg*). Estos genes y sus proteínas dan origen a asas de retroalimentación autorreguladoras de la transcripción/traducción con componentes excitadores e inhibidores (véase fig.). Los puntos clave para comprender este sistema son: 1) las concentraciones de BMAL1 (B) y las tres proteínas PER ciclan en contrapunto; 2) PER2 es un regulador positivo del asa Bmal1 y 3) CRY es un regulador negativo de las asas de período y de citocromo. Los dos componentes positivos de esta asa son influidos, si bien en forma indirecta, por la luz o la temperatura.

Al comienzo del día empieza la transcripción de Clk y Bmal1, y las proteínas CLOCK (C) y BMAL1 (B) se sintetizan el tándem. Cuando las concentraciones de C y B aumentan lo suficiente, se asocian como dímeros y se unen a secuencias de DNA reguladoras (cajas E) que actúan como reforzadores transcripcionales circadianos de los genes *Cry*, *Per1*, *Per2*, *Per3* y *CCG*. En consecuencia, se producen las proteínas PER1, 2 y 3, CRY y proteínas como VP. Estas proteínas luego se difunden desde el núcleo hacia el citoplasma, donde se modifican.

Si bien las funciones de PER1 y PER3 aún no dilucidaron, cuando aumentan las concentraciones citoplasmáticas de PER2 y CRY, se asocian como CRY-PER2, y se difunden de nuevo hacia el núcleo. Aquí, PER2 estimula la síntesis de C y B, y CRY se une a dímeros C-B, para inhibir su capacidad para estimular la síntesis de los otros genes. El curso temporal completo de estas asas de retroalimentación es de 24 horas.

Bibliografía

Cashmore, A. R. (2003) Cryptochromes: Enabling plants and animals to determine circadian time. Cell 114: 537-543.

Dunlap, J. C. (1993) Genetic analysis of circadian clocks. Annu. Rev. Physiol. 55: 683-727.

King, D. P. y J. S. Takahashi (2009) Molecular mechanism of circadian rhythms in mammals. Annu. Rev. Neurosci. 23: 713-742.

Hardin, P. E., J. C. Hall y M. Rosbash (1990) Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature 348: 536-540.

Okamura, H. y otros 8 (1999) Photic induction of *mPer1* and *mPer2* in *Cry*-deficient mice lacking a biological clock. Science 286: 2531-2534.

Ren, D. y J. D. Miller (2003) Primary cell culture of suprachiasmatic nucleus. Brain Res. Bull. 61: 547-553.

Shearman, L. P. y otros 10 (2000) Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. Science 288: 1013-1019.

Takahashi, J. S. (1992) Circadian clock genes are ticking. Science 258: 238-240.

Vitaterna, M. H. y otros 9 (1994) Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. Science 264: 719-725.

de los distintos estadios del sueño aún se conocen poco. Mientras la mayor parte de los investigadores dedicados al estudio del sueño acepta la idea de que el propósito del sueño no-REM es al menos en parte reparador, la función del sueño REM aún es una cuestión de controversia considerable.

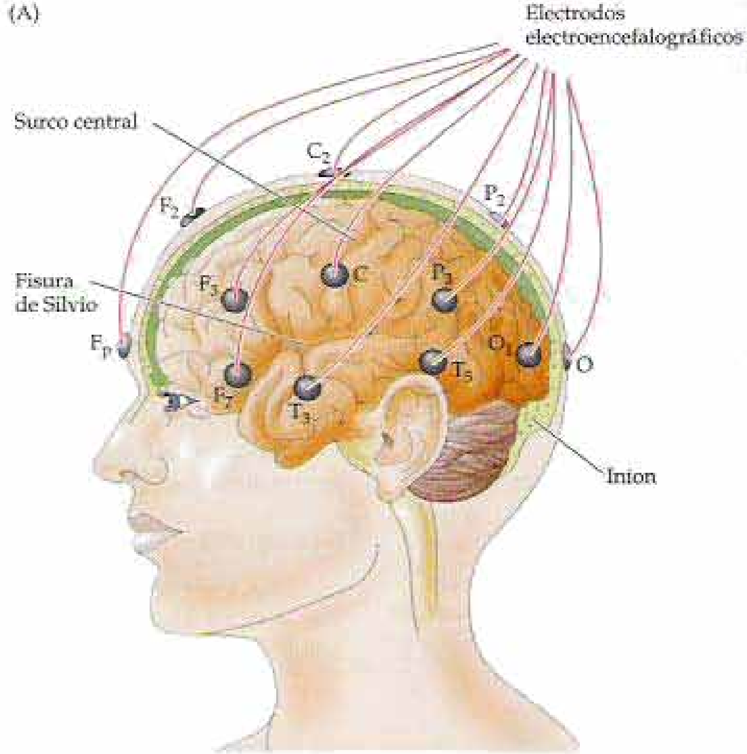
Un indicio posible acerca de los propósitos del sueño REM es la prevalencia de los sueños durante estos períodos. Se determinó el momento de desarrollo de la actividad onírica despertando a un grupo de voluntarios en el sueño no-REM o el sueño REM y preguntándoles si estaban soñando. Los individuos que se despiertan durante el sueño REM habitualmente recuerdan sueños elaborados, vívidos y emocionales; los que lo hacen en el sueño no-REM comunicaron menos sueños, que cuando se produjeron, eran más conceptuales, menos vívidos y menos cargados de emoción. Por lo tanto, la actividad onírica también se puede desarrollar durante el sueño no-REM liviano, cerca del inicio del sueño y antes del despertar.

La actividad onírica se estudió de distintas formas, tal vez principalmente en el interior del marco de trabajo psicoanalítico dirigido a poner en evidencia los procesos inconscientes del pensamiento como raíz de las neurosis. *La interpretación de los sueños* de Sigmund Freud, publicada en 1900, indica de manera elocuente la relación compleja entre la ideación consciente e inconsciente. Específicamente, Freud pensaba que durante la actividad onírica el

Recuadro C

Electroencefalografía

Si bien la actividad eléctrica registrada desde la corteza cerebral expuesta de un mono se comunicó en 1875, recién en 1929 Hans Berger, psiquiatra de la University of Jena, realizó por primera vez registros en el cuero cabelludo de esta actividad en los seres humanos. Desde entonces, el electroencefalograma, o EEG, ha recibido opiniones encontradas; para algunos es la única oportunidad para conocer el pensamiento humano y fue denigrado por otros por ser demasiado complejo, o porque resuelve poco y sólo permite una mirada superficial de lo que en realidad hace el encéfalo. Es probable que la verdad se ubique en algún punto intermedio. Por cierto, nadie discute que la electroencefalografía proporcionó una herramienta útil tanto a los investigadores como a los médicos, sobre todo en los campos de la fisiología del sueño y la epilepsia.



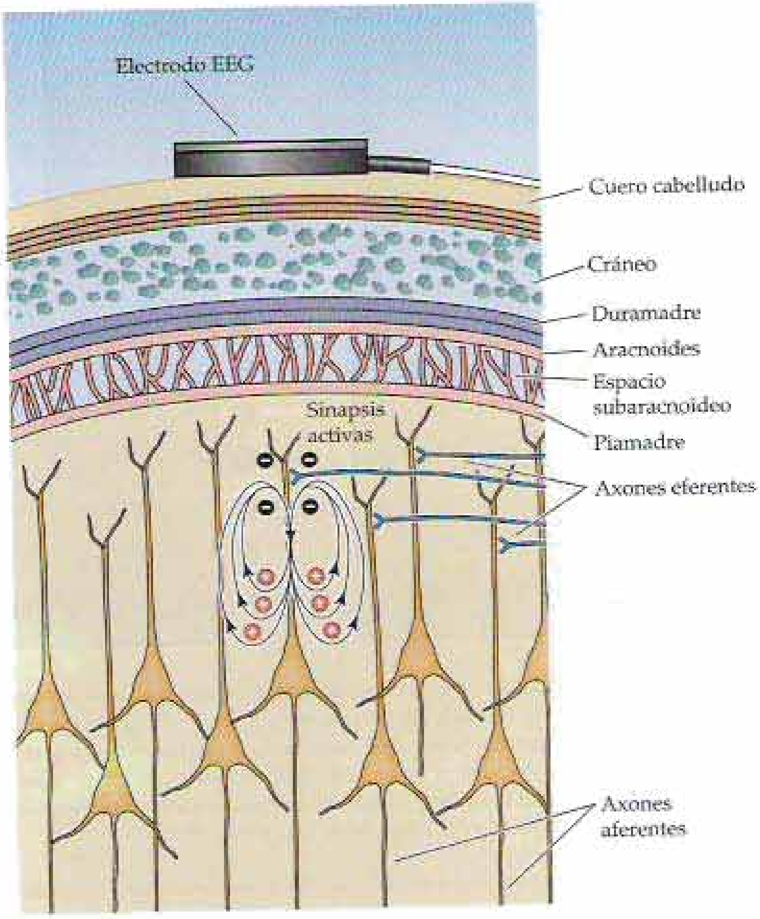
A. El electroencefalograma representa el voltaje registrado entre dos electrodos aplicados en el cuero cabelludo. En los casos típicos se colocan pares de electrodos en 19 posiciones estándares distribuidas sobre la cabeza. Las letras indican la posición (F = frontal, P = parietal, T = temporal, O = occipital, C = central). El registro obtenido de cada par de electrodos es algo diferente porque cada par toma una muestra de la actividad de una población de neuronas en una región encefálica diferente.

La ventaja principal de la electroencefalografía, que comprende la aplicación de un conjunto de electrodos en posiciones estándar sobre el cuero cabelludo (fig. A), es que es muy sencilla. Su limitación más grave es la escasa resolución espacial, que permite la localización de un sitio activo sólo dentro de unos pocos centímetros. Se definieron, aunque algo arbitrariamente, cuatro fenómenos EEG básicos en los seres humanos. En los casos típicos, el ritmo alfa se registra en individuos despiertos con los ojos cerrados. Por definición, la frecuencia del ritmo alfa es de 8-13 Hz, con una amplitud de 10-50 mV. La actividad beta de menor amplitud está definida por frecuencias de 14-60 e indica actividad mental y atención. Las ondas theta y delta, que se caracterizan por frecuencias de 4-7 Hz y menos de 4Hz, respectivamente, implican somnolencia, sueño o alguno de los tantos trastornos patológicos; estas ondas lentas en los individuos normales constituyen el sello del sueño no-REM estadio IV. En las figuras B y C se indica la forma en que se generan estos fenómenos.

Con mucho, el componente más evidente de estas distintas oscilaciones es el ritmo alfa. Su importancia en la región occipital –y su modulación por la apertura y el cierre ocular– implica que está conectada de algún modo con el procesamiento visual, como lo indicó por primera vez en 1935 el fisiólogo británico E. D. Adrian. De hecho, las pruebas obtenidas de una gran cantidad de individuos indican que al menos varias regiones diferentes del encéfalo tienen sus propios ritmos característicos; por ejemplo, dentro de la banda alfa (8-13 Hz), un ritmo, el ritmo alfa clásico, se asocia con la corteza visual, otro (el ritmo mu) con la corteza sensitivomotora alrededor del surco central y otro (el ritmo kappa) con la corteza auditiva.

En la década de 1940, Edward W. Dempsey y Robert Morrison mostraron

(B)



B. Un electrodo sobre el cuero cabelludo mide la actividad de una cantidad muy grande de neuronas en las regiones subyacentes del encéfalo, cada una de las cuales genera un campo eléctrico pequeño que cambia con el tiempo. Esta actividad (que en su mayor parte se considera sináptica) torna al espacio extracelular más superficial negativo en relación con las regiones corticales más profundas. El electrodo del EEG mide una señal sincrónica porque muchos miles de células responden de la misma forma más o menos al mismo tiempo. (Adaptado de Bear y col., 2001.)

que estos ritmos EEG dependen en parte de la actividad del tálamo, dado que las lesiones talámicas pueden reducir o abolir la descarga cortical oscilatoria (aunque persiste cierta actividad oscilatoria aun después de que se inactivó el tálamo). Aproximadamente al mismo tiempo, H. W. Magoun y G. Moruzzi mostraron que el sistema activador reticular en el tronco del encéfalo también es importante para modular la actividad en el EEG. Por ejemplo, la activación de la formación reticular cambia el ritmo cortical alfa a la actividad beta, en asociación con un grado mayor de alerta conductual. En la década de 1960, Per Andersen y col. en Suecia avanzaron más estos estudios al mostrar que casi todas las áreas de la corteza participan en estos ritmos oscilatorios, que reflejan un circuito de retroalimentación entre las neuronas en el tálamo y la corteza (véase el texto).

Los estudios realizados en animales aclararon el origen cortical de la actividad EEG, y mostraron que la fuente de la corriente que produce el potencial fluctuante del cuero cabelludo son las neuronas y sus conexiones sinápticas en las capas más profundas de la corteza (figs. B y C). (Esta conclusión se alcanzó al observar la localización de la inversión del campo eléctrico al pasar un electrodo verticalmente a través de la corteza desde la superficie hasta la sustancia blanca.) En general, las oscilaciones se desarrollan porque el voltaje de membrana de las células talamocorticales fluctúa en forma espontánea o como resultado de la interacción recíproca de neuronas excitadoras e inhibidoras en las asas de los circuitos. Se considera que las oscilaciones del EEG surgen por el último mecanismo.

A pesar de estas observaciones interesantes, no se conoce todavía la importancia funcional de estos ritmos corticales. El objetivo de la notable actividad oscilatoria del encéfalo es un enigma que intrigó a los electroencefalografistas y los neurobiólogos durante más de 60 años.

Bibliografía

Adrian, E. D. y K. Yamagiwa (1935) The origin of the Berger rhythm. Brain 58: 323-351.

Andersen, P. y S. A. Anderson (1968) *Psychological Basis of the Alpha Rhythm*. New York, Appleton-Century Crofts.

Caton, R. (1875) The electrical currents of the brain. Brit. Med. J. 2: 278.

Da Silva, F. H. y W. S. van Leeuwen (1977) The cortical source of the alpha rhythm. Neurosci. Letters 6: 237-241.

Dempsey, E. W. y R. S. Morrison (1943) The electrical activity of a thalamocortical relay system. Amer. J. Physiol. 138: 283-296.

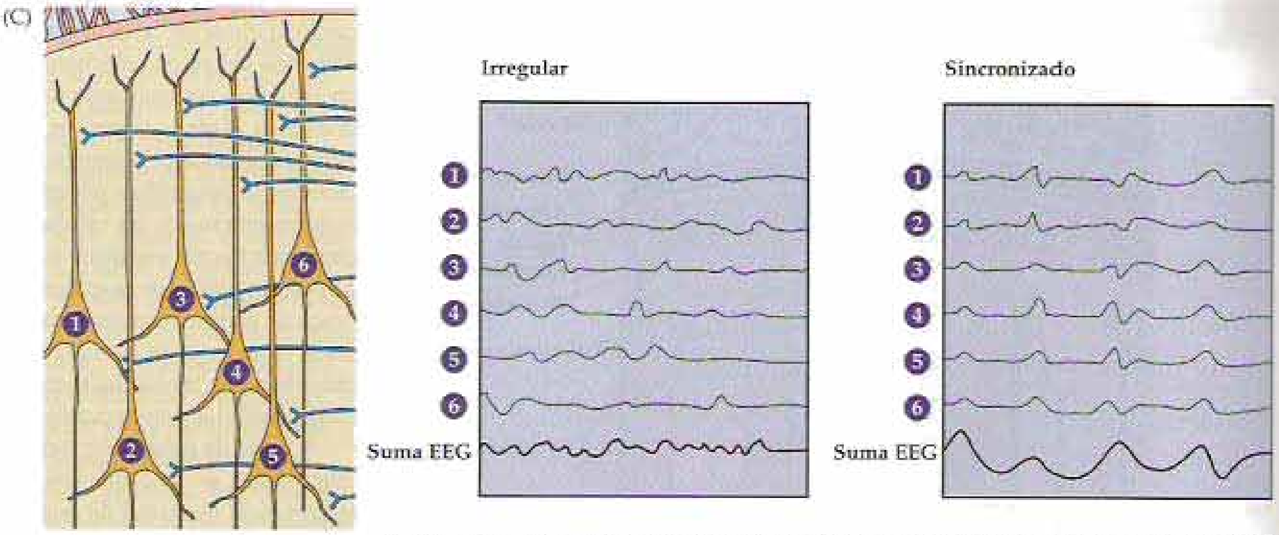
Niedermeyer, E. y F. L. Da Silva (1993) *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.

Nuñez, P. L. (1981) *Electric Fields of the Brain. The neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press.

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Electroencefalografía



C. Generación de la actividad sincrónica que caracteriza al sueño profundo. En la capa de células piramidales por debajo del electrodo del EEG cada neurona recibe miles de aferencias sinápticas. Si las aferencias son irregulares o se encuentran fuera de fase, su suma algebraica tendrá una amplitud pequeña, como en el estado de vigilia. Por otra parte, si las neuronas se activan aproximadamente al mismo tiempo, entonces las ondas del EEG estarán en fase y la amplitud será mucho mayor, como ocurre en las ondas delta que caracterizan al sueño estadio IV. (Adaptado de Bear y col., 2001.)

"yo" relaja su sostén sobre el "ello" o subconsciente. En su mayor parte, estas ideas ya no están en boga, pero para reconocer el mérito de Freud, en el momento en que formuló sus especulaciones poco se sabía acerca de la neurobiología del encéfalo en general y del sueño en particular.

Desde la época de Freud se han propuesto distintas explicaciones de los sueños. Una idea es que la actividad onírica libera comportamientos menos entrenados en el estado de vigilia (p. ej., agresión franca). En algunos estudios se observó que alrededor del 60% del contenido onírico se asocia con tristeza, aprehensión o enojo; el 20% con felicidad o interés y (lo que es algo sorprendente) sólo el 10% con sentimientos o actos sexuales. Otra sugerencia es que la actividad onírica se desarrolló para eliminar los recuerdos no deseados que se acumulan durante el día. Otra idea convincente acerca de la función de los sueños es que ayudan a consolidar las tareas aprendidas, tal vez al fortalecer la actividad sináptica asociada con experiencias recientes. Esta hipótesis se apoya en estudios de la localización espacial recordada en los roedores, y en algunos experimentos realizados con seres humanos que muestran una mejoría dependiente del sueño en el aprendizaje. Sin embargo, algunos expertos, como Allan Hobson, adoptan un punto de vista más escéptico y afirman que el contenido de los sueños puede ser "tanto escoria como oro, tanto basura como tesoro cognitivo, tanto ruido informacional como una señal de algo". No obstante, la mayoría de las personas, incluidas la mayor

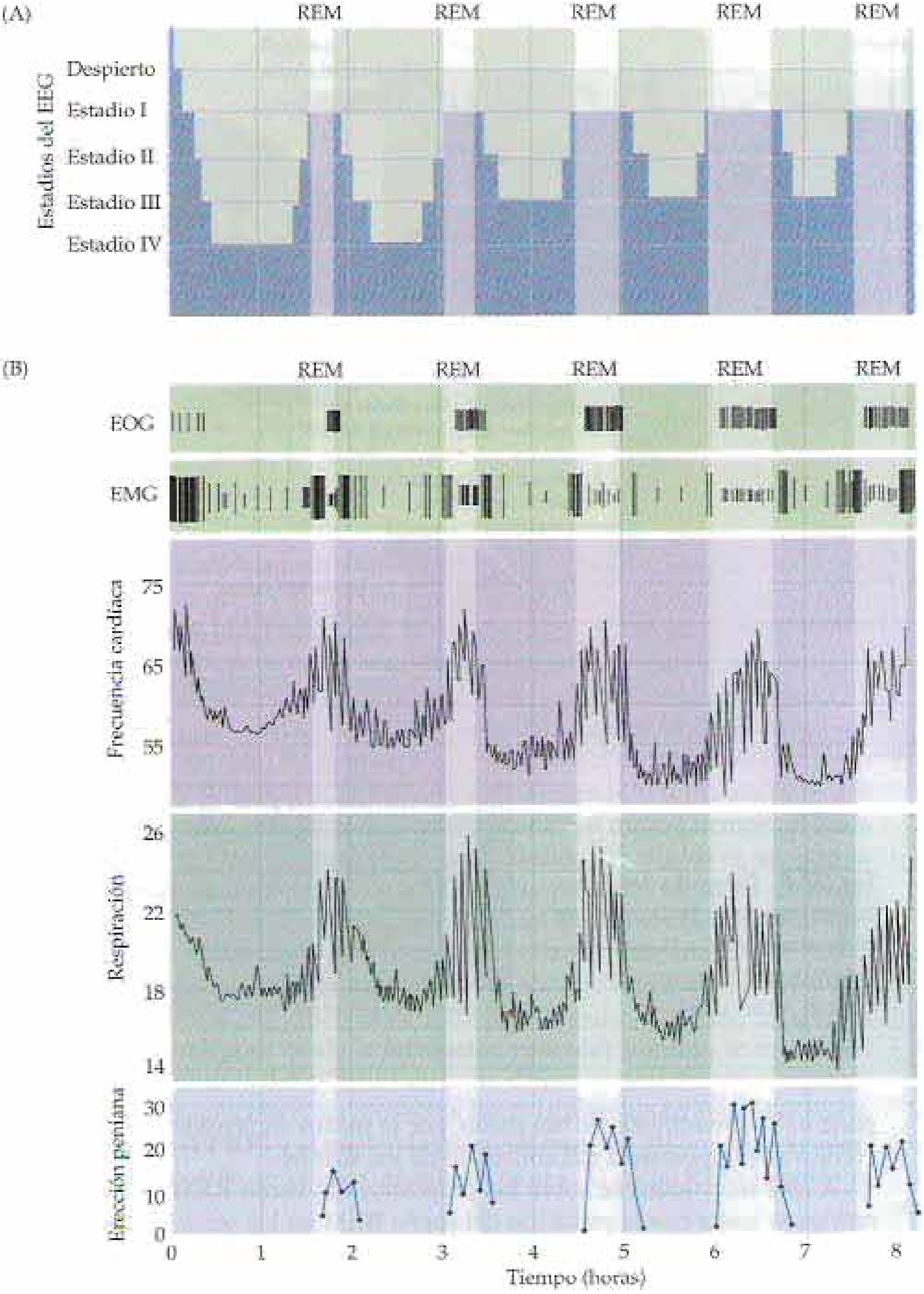
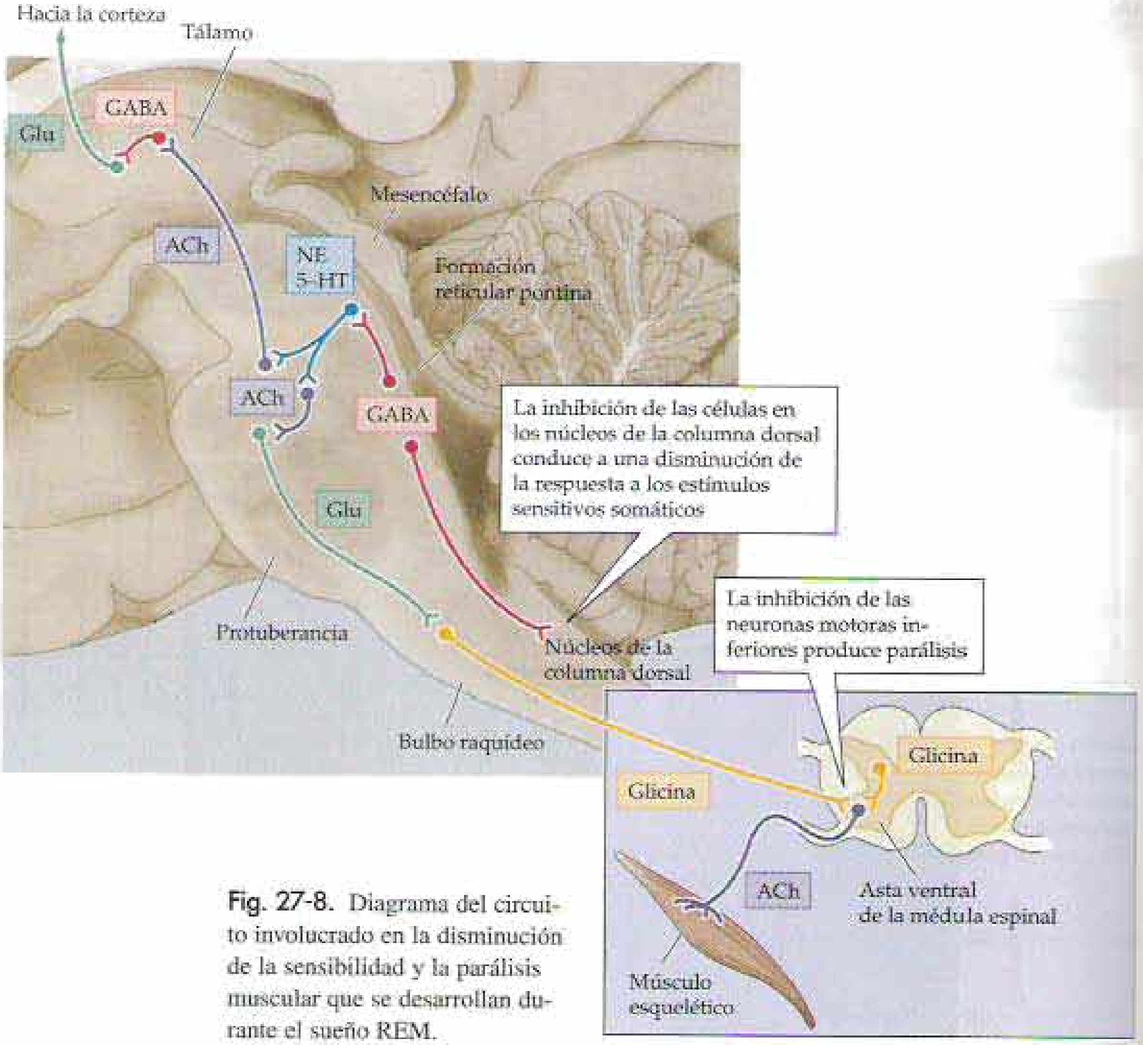


Fig. 27-7. Cambios fisiológicos en un voluntario durante los distintos estadios del sueño en un período de sueño típico de 8 horas. **A.** La duración del sueño REM aumenta desde 10 minutos en el primer ciclo hasta 50 minutos en el ciclo final; obsérvese que el sueño de ondas lentas (estadio IV) sólo se alcanza en los dos primeros ciclos. **B.** Los paneles superiores muestran el electrooculograma (EOG) y los paneles inferiores exhiben cambios en varias funciones musculares y autónomas. Se midió el movimiento de los músculos del cuello utilizando un electromiograma (EMG). Fuera de los pocos movimientos oculares lentos que se aproximan al sueño estadio I, todos los otros movimientos oculares evidentes en el EOG se desarrollan en el sueño REM. La máxima actividad EMG se produce durante el inicio del sueño e inmediatamente antes del despertar. La frecuencia cardíaca (latidos por minuto) y la respiración (respiraciones por minuto) se hacen más lentos en el sueño no-REM, pero aumentan casi hasta los niveles de la vigila en el sueño REM. Por último, sólo se desarrolla una erección peniana (unidades de medición de contracción) durante el sueño REM. (Tomado de Foulkes y Schmidt, 1983.)


Hacia la corteza
Tálamo
Glu
GABA
Mesencéfalo
ACh
NE
5-HT
Formación reticular pontina
ACh
GABA
Glu
Protuberancia
Núcleos de la columna dorsal
Bulbo raquídeo
Glicina
Glicina
ACh
Asta ventral de la médula espinal
Músculo esquelético

La inhibición de las células en los núcleos de la columna dorsal conduce a una disminución de la respuesta a los estímulos sensitivos somáticos

La inhibición de las neuronas motoras inferiores produce parálisis

Fig. 27-8. Diagrama del circuito involucrado en la disminución de la sensibilidad y la parálisis muscular que se desarrollan durante el sueño REM.

parte de los investigadores del sueño, por lo menos en privado brindan cierto crédito a la importancia del contenido de los sueños.

A esta incertidumbre sobre los propósitos del sueño REM y la actividad onírica se suma que la privación del sueño REM en los seres humanos hasta un lapso de dos semanas tiene poco efecto o ninguno sobre su comportamiento. La aparente inocuidad de la privación del sueño REM contrasta mucho con los efectos devastadores de la privación total de sueño mencionada antes. La consecuencia de estos hallazgos es que podemos pasar sin el sueño REM pero necesitamos sueño no-REM para sobrevivir. En resumen, las preguntas de por qué tenemos sueño REM y por qué soñamos básicamente se mantienen sin respuesta.

Circuitos neurales que gobiernan el sueño

A partir de las descripciones de los distintos estadios fisiológicos que se desarrollan durante el sueño, está claro que deben producirse cargas periódicas en el equilibrio de excitación e inhibición en muchos circuitos neurales. Damos una reseña breve de estos circuitos mal conocidos y de las interacciones entre ellos que gobiernan el sueño y la vigilia.

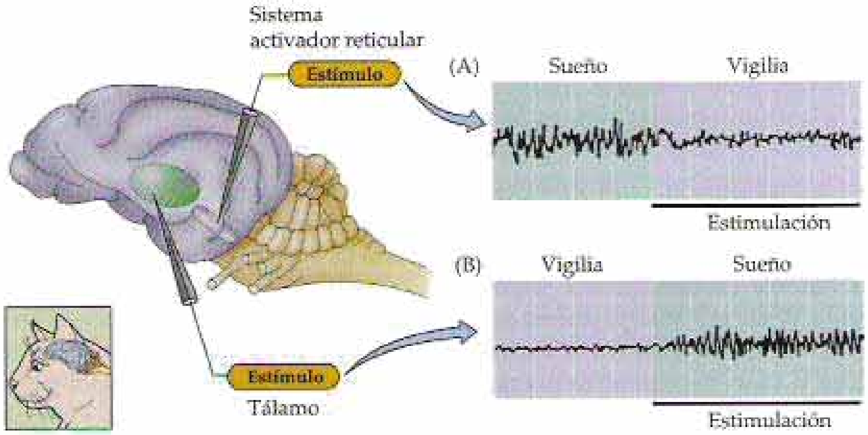
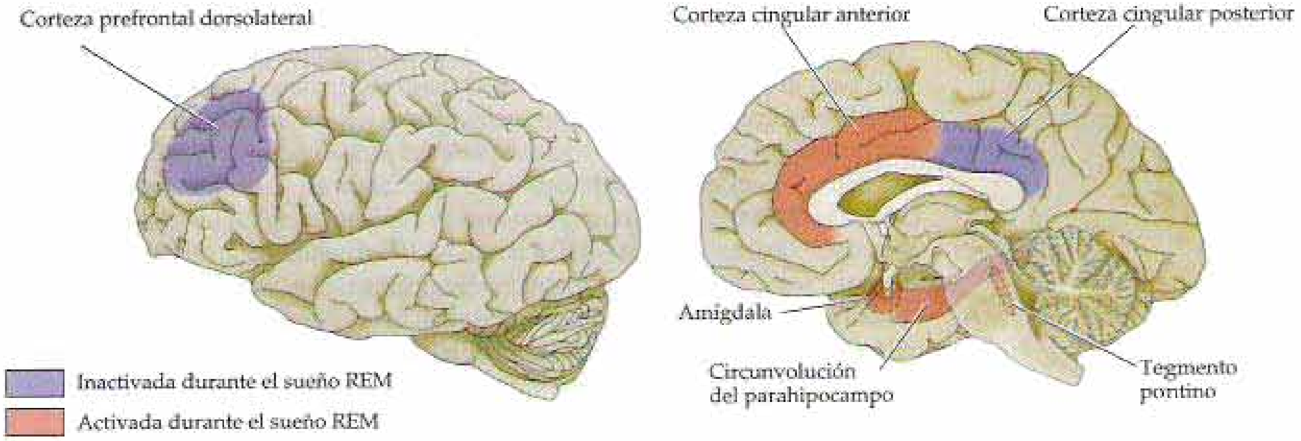

Sistema activador reticular
Estímulo
(A)
Sueño
Vigilia
Estimulación
(B)
Vigilia
Sueño
Estímulo
Tálamo
Estimulación

Fig. 27-9. La activación de circuitos neurales específicos desencadena el sueño y la vigilia. **A.** La estimulación eléctrica de las neuronas colinérgicas cerca de la unión de la protuberancia y el mesencéfalo (sistema activador reticular) hace que un gato dormido se despierte. **B.** La estimulación eléctrica lenta del tálamo hace que un gato despierto se duerma. Los gráficos muestran los registros EEG antes de la estimulación y durante su transcurso.

En 1949, Horace Magoun y Giuseppe Moruzzi proporcionaron uno de los primeros indicios acerca de los circuitos involucrados en el ciclo sueño-vigilia. Estos autores observaron que la estimulación eléctrica de un grupo de neuronas colinérgicas cerca de la unión de la protuberancia y el mesencéfalo produce un estado de vigilia y despertar. Esta región del tronco del encéfalo recibió el nombre de **sistema activador reticular** (fig. 27-9A; véase también recuadro B en cap. 16). Su investigación implicó que la vigilia requiere circuitos activadores especiales; es decir, la vigilia no es sólo la presencia de una experiencia sensitiva suficiente. Aproximadamente al mismo tiempo, el fisiólogo suizo Walter Hess observó que la estimulación del tálamo en un gato en estado de vigilia con pulsos de baja frecuencia producía un sueño de ondas lentas (fig. 27-9B). Estos experimentos fundamentales mostraron que el sueño implica una interacción en patrón entre el tálamo y la corteza.

Los movimientos oculares similares a los sacádicos que definen el sueño REM surgen porque, en ausencia de estímulos visuales externos, las señales de generación endógena desde la **formación reticular pontina** se transmiten hasta la región motora del colículo superior. Como se describe en el capítulo 19, las neuronas coliculares se proyectan hacia la **formación reticular paramedialpontina (PPRF)** y el **núcleo intersticial rostral**, que coordina la oportunidad y la dirección de los movimientos oculares. El sueño REM también se

Fig. 27-10. Diagrama que muestra las regiones corticales cuya actividad está aumentada o disminuida durante el sueño REM. (Tomado de Hobson y col., 1989.)


Corteza prefrontal dorsolateral
Corteza cingular anterior
Corteza cingular posterior
Amígdala
Circunvolución del parahipocampo
Tegmento pontino
🟪 Inactivada durante el sueño REM
🟥 Activada durante el sueño REM

Recuadro D

La conciencia

Como se explica en el texto, los mecanismos del sueño y la vigilia determinan el estado del sensorio en cualquier momento en una serie continua que normalmente varía desde el sueño estadio IV hasta un estado de alerta máxima. Sin embargo, hay otra forma en que se consideró la "vigilia", desde la perspectiva de la *conciencia* como tal. Si bien comienzan a conocerse los circuitos y las proyecciones del tronco del encéfalo que sustentan la conciencia, no es sorprendente que estos aspectos neurológicos sean insuficientes para satisfacer a filósofos, teólogos y científicos en neurociencias interesados en las cuestiones más amplias que plantea el fenómeno de la conciencia.

La preocupación común de estos diversos grupos es la base más general de la autoconciencia, en particular si otros animales tienen esta propiedad mental y si las máquinas podrán ser en algún momento autoconscientes de la misma forma en que lo son los seres humanos. En relación con la primera cuestión, a pesar de un largo debate sobre la conciencia en otros animales, sería tonto afirmar que los seres humanos son los únicos que poseen este atributo biológico evidentemente útil. Sin embargo, desde una ventaja puramente lógica, en términos estrictos es imposible saber si algún ser distinto de nuestras personas es consciente; como lo señalaron desde hace mucho los filósofos, inevitablemente debemos tomar la conciencia de los otros sobre la fe (o sobre la base del sentido común).

No obstante, es razonable aceptar que los animales que tienen el encéfalo estructurado en forma muy similar a la nuestra (otros primates y, en un grado considerable, los mamíferos en general) en cierta medida tienen la capacidad de ser autoconscientes como nosotros lo somos. Por cierto, la capacidad para reflexionar sobre el pasado y planificar el futuro que es posible debido a la autoconciencia es una ventaja que la evolución habría inculcado en cierta medida en los encéfalos muy similares de los primates superiores. Por supuesto, no está claro en qué nivel filogenético cae esta presunción acerca de la autoconciencia por debajo de la definición de conciencia, como nosotros la conocemos. Pero una suposición razonable sería que la conciencia está presente en los animales en proporción a la complejidad de sus encéfalos y comportamientos, en particular los comportamientos que son lo suficientemente complejos como para beneficiarse de la reflexión sobre los resultados pasados y las eventualidades futuras.

La cuestión acerca de si las máquinas en algún momento podrán tener conciencia es mucho más debatida, pero también depende del sentido común que se basa en el conocimiento del modo en que funciona el encéfalo. Si rechazamos el dualismo (la propuesta cartesiana de que la conciencia o la "mente" es una entidad más allá del conocimiento de la física, la química y la biología y, por lo tanto, no está sometida a las reglas de estas disciplinas), surge que una estructura podría ser construida por agentes tan sabios como para imitar a nuestra propia con-

caracteriza por ondas EEG que se originan en la formación reticular pontina y se propagan a través del núcleo geniculado lateral del tálamo hasta la corteza occipital. Estas **ondas pontinogeniculooccipitales** proporcionan un marcador útil para el comienzo del sueño REM; también indican otra red neural por la que los núcleos del tronco del encéfalo pueden activar la corteza.

Se utilizaron estudios de RMf y TEP en seres humanos (véase recuadro A en cap. 1) para comparar la actividad encefálica en el estado de vigilia y en el sueño REM, así como el fenómeno de la conciencia de modo más general (recuadro D). En el sueño REM aumenta la actividad de amígdala, parahipocampo, tegmento pontino y corteza cingular anterior, mientras disminuye la actividad en las cortezas prefrontal dorsolateral y cingular posterior (fig. 27-10). El incremento de la actividad en el sistema límbico, acoplado con una disminución pronunciada en la influencia de la corteza frontal durante el sueciencia al ser eficazmente isomorfos con los encéfalos o lograr la conciencia utilizando elementos físicamente diferentes (p. ej., elementos computarizados) en formas con la adaptación biológica suficiente como para permitir la autoconciencia.

Por supuesto, hay algunos inconvenientes (sin mencionar las objeciones de las personas que consideran que este pensamiento es inaceptable según ciertas bases "morales"). Un argumento interesante a este respecto fue emitido por el filósofo John Searle para refutar a los que se imaginan que se puede considerar que los ordenadores actuales, debido a sus operaciones que de alguna forma se asemejan a los procesos mentales, tienen los rudimentos de la conciencia. Su famosa analogía de la "Sala china" describe un cubículo en el que los trabajadores manipulan letras en inglés que luego traducen a caracteres chinos. Los propios trabajadores no tienen conocimiento alguno del inglés ni del chino, sino simplemente cuentan con un conjunto de reglas que les permiten traducir eficientemente los caracteres. La producción de la sala son afirmaciones razonables en chino. Sin embargo, los trabajadores no tienen conocimiento del significado de la información que manejan o del propósito último de la sala. Searle utiliza esta imagen para destacar que la producción significativa de un ordenador, no importa su grado de sofisticción, no puede proporcionar indicios de conciencia ni de autoconciencia dentro de él. A pesar de este argumento inteligente que desalienta las afirmaciones simplistas de que las máquinas muestran una forma rudimentaria de conciencia, Searle no discute la idea de que nada en principio obstruye el camino de construir entidades conscientes.

A pesar de la gran cantidad de literatura sobre el tema, estas fascinantes cuestiones sobre la conciencia no se someten fácilmente a la investigación neurobiológica. Si bien algunos científicos contemporáneos defendieron la idea de que la neurobiología pronto descubrirá la "base" de la conciencia (algunos ganadores de premios Nobel parecen especialmente propensos a este tipo de pontificación; entre ellos se incluyen individuos tan francos como John Eccles, Francis Crick y Gerald Edelman), estos descubrimientos son poco probables. Un escenario más plausible es que a medida que aumente la información sobre la naturaleza de otros animales, acerca de los ordenadores y, por cierto sobre el encéfalo, la pregunta "¿qué es la conciencia?" simplemente puede desaparecer del centro de la escena de manera similar a como la pregunta "¿qué es la vida?" (que generó un debate similar a comienzos del siglo XX) se formuló cada vez con menor frecuencia, a medida que los biólogos y otros investigadores la reconocieron como una cuestión mal planteada que no admitía una respuesta definitiva.

Bibliografía

Churchland, P. M. y P. S. Churchland (1990) Could a machine think? Sci. Am. 262 (Enero): 32-37.

Crick, F. (1995) *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Touchstone.

Crick, F. y C. Koch (1998) Consciousness and neuroscience. Cerebral Cortex 8: 97-107.

Penrose, R. (1996) *Shadows of the Mind: a Search for the Missing Science of Consciousness*. Oxford: Oxford University Press.

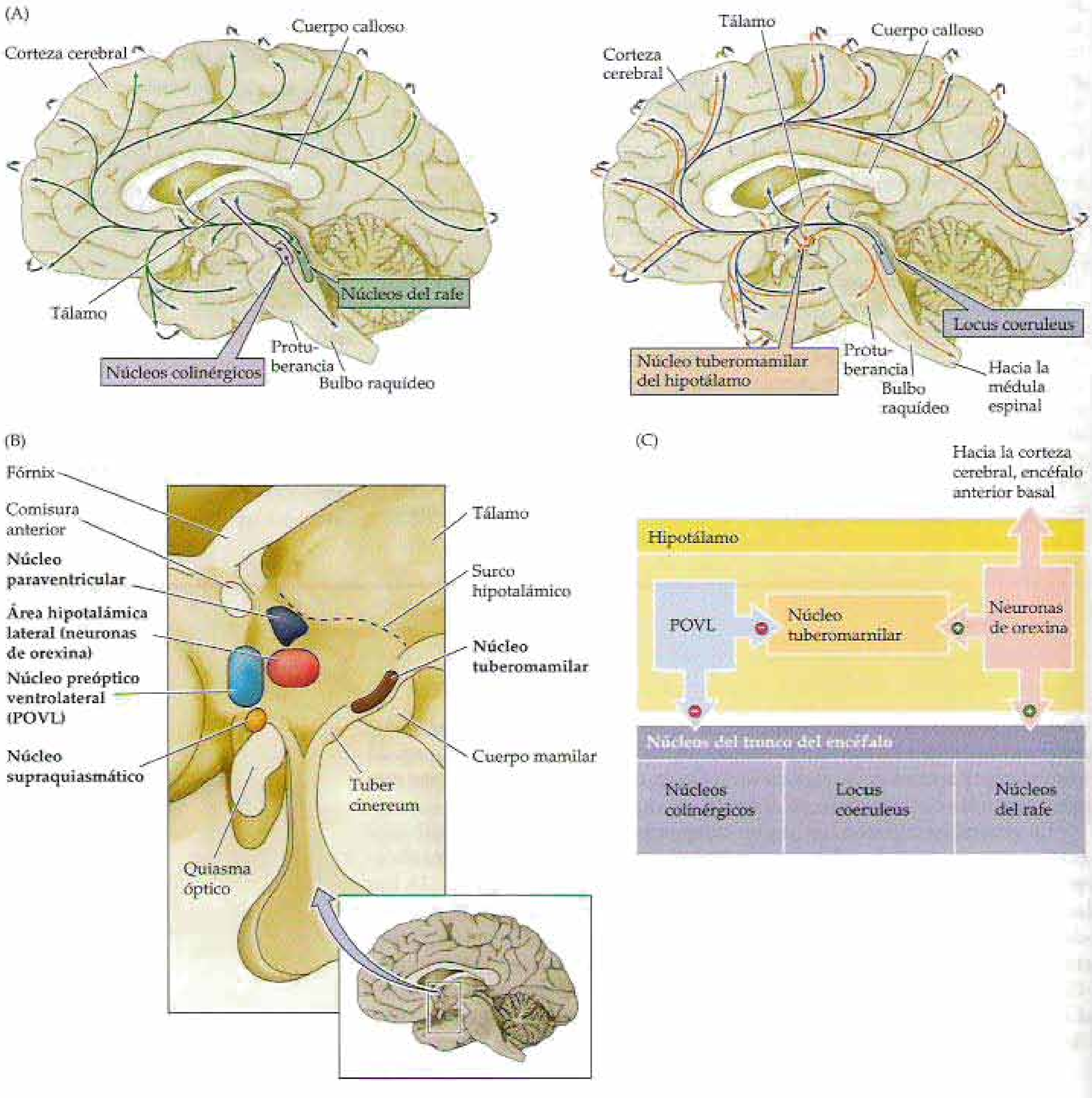
Searle, J. R. (1992) The Rediscovery of the Mind. Cambridge, MA: MIT Press.

Tononi, G. y G. Edelman (1998) Consciousness and complexity. Science 282: 1846-1851.

ño REM, presumiblemente explica algunas características de los sueños (p. ej., su emocionalidad y su contenido social a menudo inapropiado; véase cap. 25 para el papel normal de la corteza frontal para determinar el comportamiento adecuado a las circunstancias en el estado de vigilia).

En general hay acuerdo en que un componente clave del sistema activador reticular es un grupo de **núcleos colinérgicos** cerca de la **unión mesencefalopontina** que se proyectan hacia las neuronas talamocorticales (fig. 27-11). Las neuronas relevantes de los núcleos se caracterizan por tasas altas de descarga durante la vigilia y en el sueño REM, así como por la quiescencia durante el sueño no-REM. Cuando estos núcleos se estimulan producen "desincronización" del electroencefalograma (esto es, un desplazamiento de la actividad del EEG desde ondas sincronizadas de alta amplitud hasta otras desincronizadas de menor amplitud y mayor frecuencia; véase recuadro C). Estas características implican que la actividad de las neuronas colinérgicas en el sistema activador reticular es la causa principal de la vigilia y el sueño REM, y que la inactividad relativa es importante para producir sueño no-REM.

Sin embargo, la actividad de estas neuronas no es la única base neuronal de la vigilia; también participan las **neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus**; las **neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe** y las **neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar del hipotálamo** (fig. 27-11). La activación de estas redes colinérgica, monoaminérgica e histaminérgica produce el estado de vigilia. El locus coeruleus y los núcleos del rafe están modulados por las neuronas del núcleo tuberomamilar localizadas cerca de la región


(A)
Corteza cerebral
Cuerpo calloso
Tálamo
Núcleos del rafe
Protuberancia
Núcleos colinérgicos
Bulbo raquídeo
Tálamo
Corteza cerebral
Cuerpo calloso
Locus coeruleus
Núcleo tuberomamilar del hipotálamo
Protuberancia
Bulbo raquídeo
Hacia la médula espinal
(B)
Fórnix
Comisura anterior
Núcleo paraventricular
Área hipotalámica lateral (neuronas de orexina)
Núcleo preóptico ventrolateral (POVL)
Núcleo supraquiasmático
Tálamo
Surco hipotalámico
Núcleo tuberomamilar
Cuerpo mamilar
Tuber cinereum
Quiasma óptico
(C)
Hacia la corteza cerebral, encéfalo anterior basal
Hipotálamo
POVL
Núcleo tuberomamilar
Neuronas de orexina
Núcleos del tronco del encéfalo
Núcleos colinérgicos
Locus coeruleus
Núcleos del rafe

CUADRO 27-1.
Resumen de los mecanismos celulares que regulan el sueño y la vigilia

Núcleos del tronco del encéfalo responsables	*Neurotransmisor involucrado*	*Estado de actividad de las neuronas relevantes del tronco del encéfalo*
VIGILIA		
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina	Acetilcolina	Activo
Locus coeruleus	Noradrenalina	Activo
Núcleos del rafe	Serotonina	Activo
Núcleos tuberomamilares	Orexina	Activo
SUEÑO NO-REM		
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina	Acetilcolina	Disminuido
Locus coeruleus	Noradrenalina	Disminuido
Núcleos del rafe	Serotonina	Disminuido
SUEÑO REM CONECTADO		
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina	Acetilcolina	Activo (ondas pontogeniculadooccipitales)
Núcleos del rafe	Serotonina	Inactivo
SUEÑO REM DESCONECTADO		
Locus coeruleus	Noradrenalina	Activo

tuberal que sintetizan el péptido **orexina** (también denominado **hipercretina**). La orexina promueve la vigilia y por lo tanto puede tener aplicaciones útiles en los trabajos en los que los operadores deben permanecer en estado de alerta. Por otra parte, los antihistamínicos inhiben la red de las neuronas del núcleo tuberomamilar histaminérgicas y, por lo tanto, tienden a producir somnolencia.

Los tres circuitos responsables del estado de vigilia son inhibidos periódicamente por las neuronas del **núcleo preóptico ventrolateral (POVL)** del hipotálamo (véase fig. 27-11). Por lo tanto, la activación de las neuronas del POVL contribuye al inicio del sueño, y las lesiones de las neuronas de este núcleo tienden a producir insomnio.

En el cuadro 27-1 se resumen estas interacciones y estos efectos complejos. Tanto los sistemas monoaminérgicos como los colinérgicos están activos durante el estado de vigilia y se suprimen en el sueño REM. Por lo tanto, la

◀ Fig. 27-11. Núcleos importantes en la regulación del ciclo sueño-vigilia. **A.** Distintos núcleos del tronco del encéfalo que utilizan varios neurotransmisores diferentes determinan el nivel de conciencia en una serie continua que varía desde el sueño profundo hasta un estado de alerta máxima. Entre estos núcleos se incluyen: (izquierda) los núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina y los núcleos del rafe; y (derecha) el locus coeruleus y el núcleo tuberomamilar. Todos tienen conexiones ascendentes y descendentes difusas hacia otras regiones (*flechas*), lo que explica sus muchos efectos. Las flechas curvas a lo largo del perímetro de la corteza indican la inervación de las regiones corticales laterales que no se muestran en este plano de corte. **B.** Localización de los núcleos hipotalámicos involucrados en el sueño. **C.** La activación del POVL induce sueño. Las neuronas que contienen orexina se proyectan hacia núcleos diferentes y producen el despertar.

disminución de la actividad de los sistemas monoaminérgico y colinérgico conduce al inicio del sueño no-REM. En el sueño REM, los niveles de los neurotransmisores monoaminérgicos y serotoninérgicos disminuyen mucho, mientras que los colinérgicos aumentan aproximadamente hasta los niveles hallados en el estado de vigilia.

Con tantos sistemas y transmisores que participan en las diferentes fases del sueño, no es sorprendente que una amplia gama de fármacos pueda influir en el ciclo del sueño (recuadro E).

Interacciones talamocorticales

Los efectos de los núcleos del tronco del encéfalo sobre el sensorio se logran al modular el ritmo de las interacciones entre el tálamo y la corteza. Por lo tanto, la actividad de varios sistemas ascendentes desde el tronco del encéfalo disminuye tanto la descarga rítmica de las neuronas talamocorticales como la actividad sincronizada relacionada de las neuronas corticales (de ahí la reducción y la desaparición final de las ondas lentas de baja frecuencia y alto voltaje durante la vigilia y el sueño REM; véase recuadro C).

Para apreciar el modo en que los diferentes estados de sueño reflejan la modulación de la actividad talamocortical, es útil considerar las respuestas electrofisiológicas de las neuronas relevantes. Las neuronas talamocorticales reciben proyecciones ascendentes desde el locus coeruleus (noradrenérgicas), los núcleos del rafe (serotoninérgicas), el sistema activador reticular (acetilcolinérgicas), el núcleo tuberomamilar (histaminérgico), y, como su nombre lo indica, se proyectan hacia células piramidales corticales. La característica principal primaria de las neuronas talamocorticales es que pueden estar en uno de dos estados electrofisiológicos estables (fig. 27-12): un **estado oscilador** o **de descarga** y un **estado tónicamente activo** o **de disparo** que se genera cuando las neuronas se despolarizan como se observa cuando el sistema

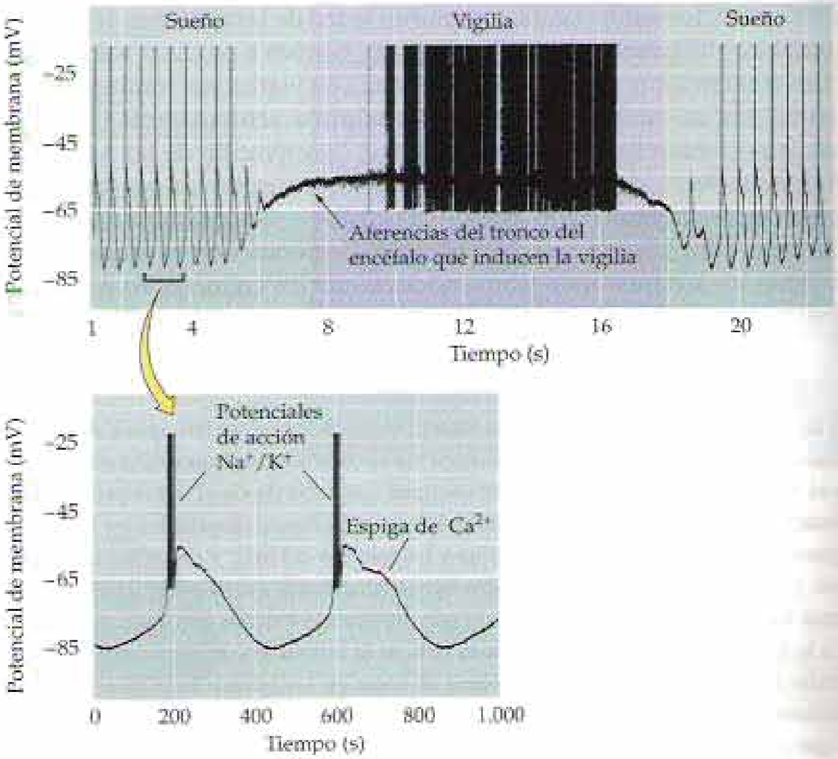


Fig. 27-12. Registros desde una neurona talamocortical, que muestran el modo oscilatorio que corresponde a un estado de sueño, y el modo tónicamente activo que corresponde a un estado de vigilia. Se muestra abajo una vista ampliada de la fase oscilatoria. Sólo se evocan descargas de potenciales de acción cuando la neurona talamocortical se hiperpolariza lo suficiente como para activar los canales del calcio de umbral bajo. Estas descargas explican la actividad de husos observada en los registros EEG en el sueño estadio II (véanse figs. 27-6 y 27-13). La despolarización de la célula mediante la inyección de una corriente o la estimulación del sistema activador reticular transforma esta actividad oscilatoria en un modo tónicamente activo. (Tomado de McCormick y Pape, 1990.)

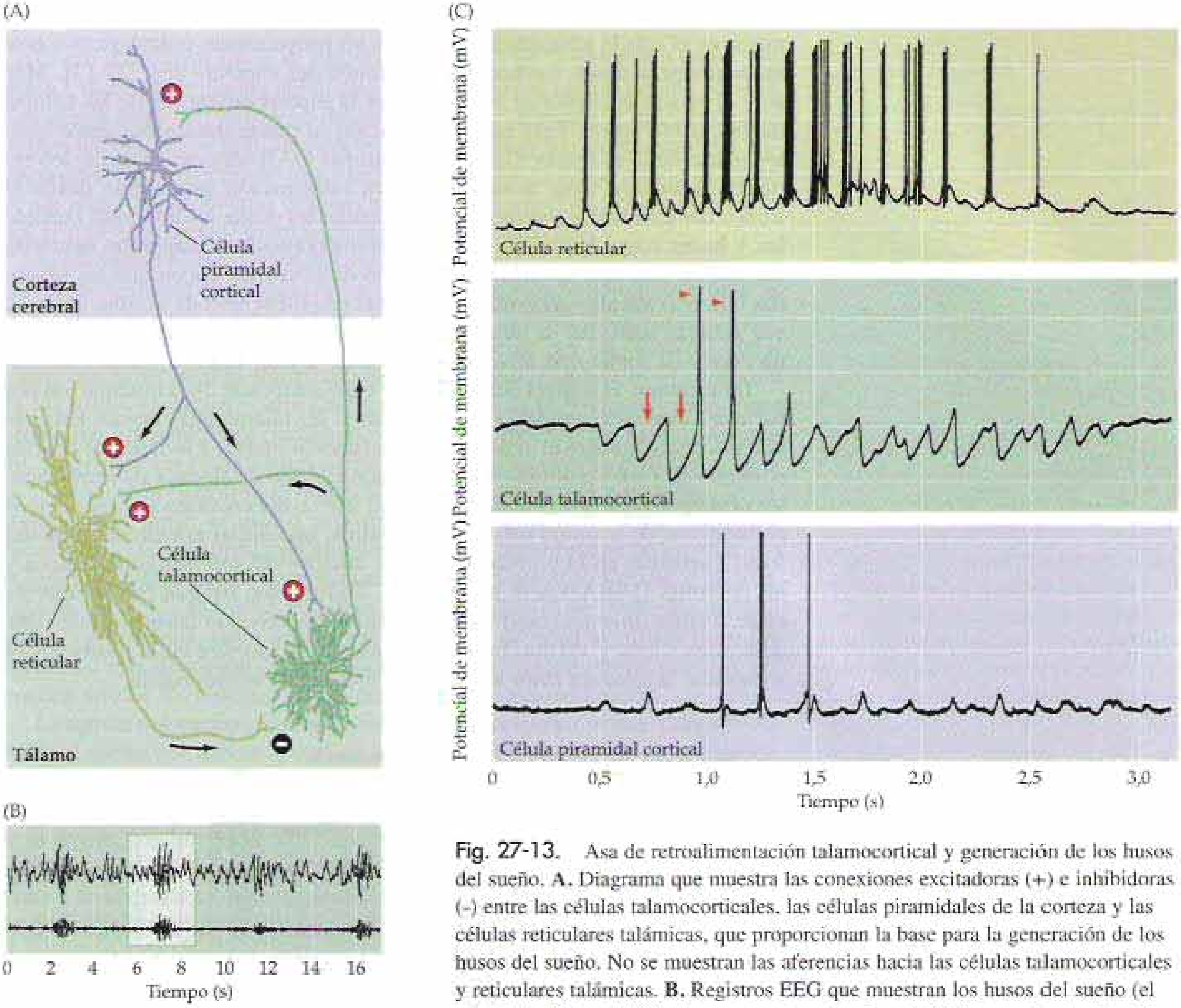

(A)
Corteza cerebral
Célula piramidal cortical
Tálamo
Célula talamocortical
Célula reticular
(B)
0 2 4 6 8 10 12 14 16
Tiempo (s)
(C)
Potencial de membrana (mV)
Célula reticular
Potencial de membrana (mV)
Célula talamocortical
Potencial de membrana (mV)
Célula piramidal cortical
0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0
Tiempo (s)

Fig. 27-13. Asa de retroalimentación talamocortical y generación de los husos del sueño. **A.** Diagrama que muestra las conexiones excitadoras (+) e inhibidoras (-) entre las células talamocorticales, las células piramidales de la corteza y las células reticulares talámicas, que proporcionan la base para la generación de los husos del sueño. No se muestran las aferencias hacia las células talamocorticales y reticulares talámicas. **B.** Registros EEG que muestran los husos del sueño (el trazado inferior está filtrado para acentuar los husos). **C.** Respuestas de las células reticulares talámicas individuales, las células talamocorticales y las células corticales durante la generación del huso medio (recuadrado en el panel B). El comportamiento de descarga de las neuronas talamocorticales produce las puntas en las células corticales, que luego se aprecian como husos en los registros EEG. (Tomado de Steriade y col., 1993.)

activador reticular genera la vigilia (véase fig. 27-11). En el estado de disparo tónico, las neuronas talamocorticales transmiten información hacia la corteza que se correlaciona con los trenes de puntas que codifican diferentes estímulos. Por el contrario, cuando las neuronas talamocorticales se encuentran en modo oscilador/descarga, las neuronas del tálamo se sincronizan con las de la corteza, y esencialmente "desconectan" la corteza desde el mundo exterior. Durante el sueño de ondas lentas, cuando los registros EEG muestran la frecuencia mínima y la amplitud máxima, esta desconexión es máxima.

El estado de oscilación de las neuronas talamocorticales puede transformarse en el estado tónicamente activo en las proyecciones colinérgicas o monoaminérgicas desde los núcleos del tronco del encéfalo (fig. 27-13). Más aun, el estado oscilador se estabiliza por la hiperpolarización de las células talámicas relevantes. Esta hiperpolarización se puede desarrollar como consecuencia de la estimulación por las neuronas GABAérgicas en el núcleo reticular talámico. Estas neuronas reciben información ascendente desde el tronco del encéfalo y proyecciones descendentes desde las neuronas corticales, y hacen contacto con las neuronas talamocorticales. Cuando las neuronas del núcleo reticular sufren una explosión de actividad, hacen que las neuronas talamocorticales generen salvas cortas de potenciales de acción, que a su vez generan actividad de husos en los registros EEG corticales (lo que indica un estado de sueño más leve; véanse figs. 27-5 y 27-13).

En resumen, el control del sueño y la vigilia depende de la modulación por parte del tronco del encéfalo y el hipotálamo del tálamo y la corteza. Esta asa talamocortical genera el sello EEG de la función mental a lo largo de la serie continua de sueño profundo hasta el estado elevado de alerta. Los componentes principales del sistema modulador del tronco del encéfalo son los núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina; las células noradrenérgicas del locus coeruleus en la protuberancia; los núcleos del rafe serotoninérgicos y las neuronas GABAérgicas en el POVL. Todos estos núcleos pueden ejercer efectos tanto directos como indirectos sobre la actividad cortical global que determina sueño y vigilia. En el esquema que se muestra en la figura 27-14 se resume la relación entre los distintos estados de sueño-vigilia.

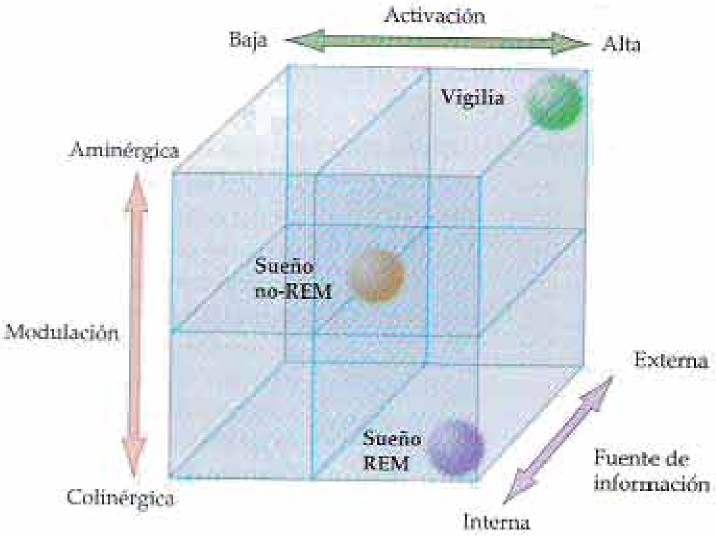


Fig. 27-14. Diagrama sumario de los estados de sueño-vigilia. En el estado de vigilia la activación es alta, la modulación es aminérgica y la fuente de información es externa. En el sueño REM la activación también es elevada, la modulación es colinérgica y la fuente de información es interna. Asimismo, es posible recordar los otros estados en términos de este diagrama general. (Tomado de Hobson, 1989.)

Trastornos del sueño

Como señalamos antes, se calcula que el 40% de la población de los Estados Unidos experimenta algún tipo de trastorno del sueño durante su vida. Las alteraciones del sueño se desarrollan más a menudo a medida que se avanza en edad y son más prevalentes en las mujeres que en los hombres. Estos problemas varían desde una simple molestia hasta una afección que puede ser fatal. Los problemas más frecuentes son el insomnio, la apnea del sueño, el síndrome de las "piernas inquietas" y la narcolepsia.

El **insomnio** es la incapacidad para dormir durante el tiempo suficiente (o con la profundidad apropiada) como para sentirse recuperado. Este problema muy frecuente tiene muchas causas. El insomnio de corta duración puede surgir por estrés, debido al desajuste horario producido por un vuelo o simplemente por haber bebido demasiado café. Una causa frecuente es la alteración de los ritmos circadianos asociada con los turnos de trabajo nocturnos. Estos problemas habitualmente pueden prevenirse si se mejoran los hábitos del sueño, y se evitan los estimulantes como la cafeína por la noche y en algunos casos mediante la ingestión de medicamentos que promueven el sueño. El insomnio más grave se asocia con trastornos psiquiátricos como depresión (véase cap. 28), que presumiblemente afectan el equilibrio entre los sistemas colinérgico, adrenérgico y serotoninérgico que controlan el inicio y la duración de los ciclos de sueño. El insomnio prolongado es un problema particular en los ancianos, tanto porque los individuos de edad avanzada están sometidos a más depresión como porque a menudo ingieren medicamentos que pueden afectar los sistemas de los neurotransmisores relevantes.

La **apnea del sueño** consiste en un patrón de respiración interrumpida durante el sueño que afecta aproximadamente a 18 millones de norteamericanos, más a menudo hombres obesos de edad media. Una persona que sufre de apnea del sueño puede despertarse docenas o incluso cientos de veces durante la noche, con el resultado de que experimentan poco sueño de ondas lentas o ninguno, y pasan menos tiempo en sueño REM (fig. 27-15). Estos individuos se encuentran continuamente cansados y a menudo sufren depresión, lo que exacerba el problema. En algunos individuos de alto riesgo la apnea del sueño puede conducir incluso a la muerte por paro respiratorio. El problema subyacente es que la vía aérea en los individuos susceptibles colapsa durante la respiración, lo que bloquea así el flujo de aire. En el sueño normal la respiración se hace más lenta y el tono muscular disminuye en todo el cuerpo, incluido el tono de la faringe. Si se reducen lo suficiente las eferencias de

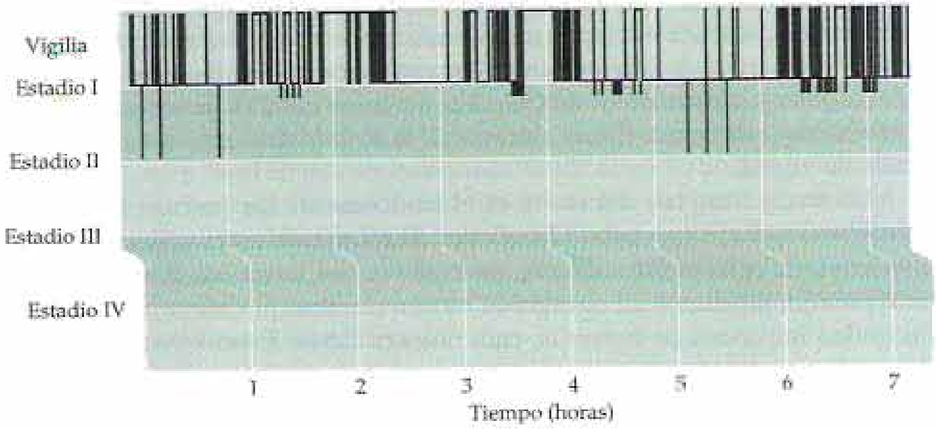
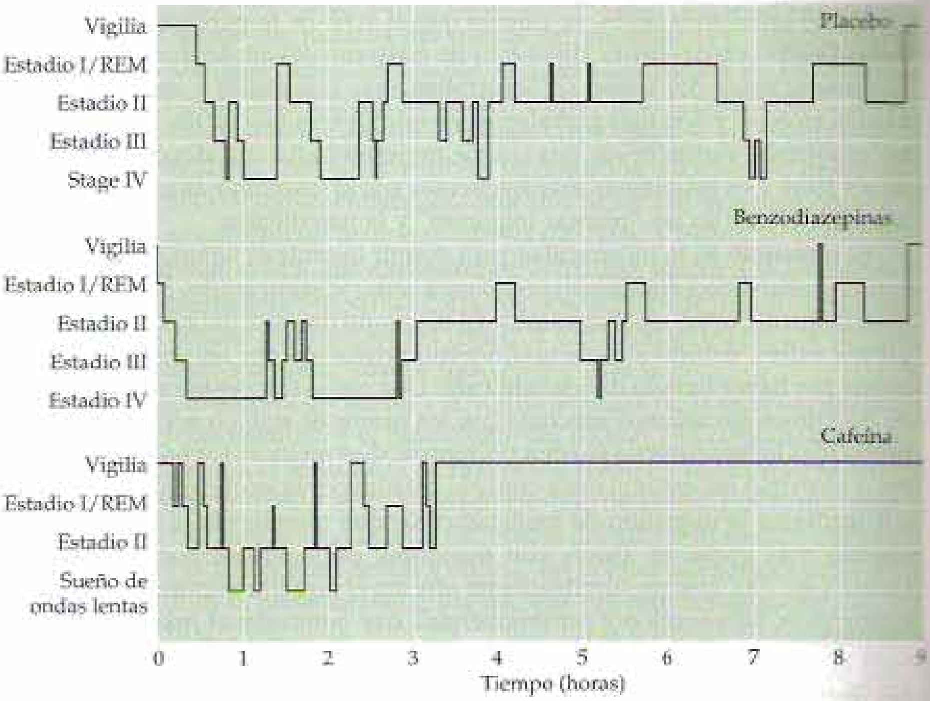


Fig. 27-15. Apnea del sueño. Patrón de sueño de un paciente con apnea del sueño obstructiva. En este trastorno, los pacientes se despiertan a menudo y nunca descienden al sueño estadios III o IV. Los descensos breves por debajo del estadio I en el registro representan períodos cortos de sueño REM. (Tomado de Carskadon y Dement, 1989, sobre la base de datos de G. Nino-Murcia.)

Recuadro E

Fármacos y sueño

No es sorprendente que muchos fármacos puedan afectar los patrones de sueño; la razón es que numerosos neurotransmisores (p. ej., acetilcolina, serotonina, noradrenalina e histamina) participan en la regulación de distintos estados de sueño (véase cuadro 27-1). Una forma simple pero útil de mirar estos efectos es que en el estado de vigilia el sistema aminérgico es especialmente activo (véase fig. 27-14). Durante el sueño no-REM disminuyen las aferencias tanto aminérgicas como colinérgicas, pero la actividad aminérgica se reduce más, de modo que las aferencias colinérgicas se vuelven dominantes. Por lo tanto, hay dos formas principales en que los fármacos alteran el patrón de sueño: al modificar la actividad relativa de las aferencias en cualquiera de los tres estados o al cambiar el momento en que comienzan los diferentes estados de sueño. Por ejemplo, se produce insomnio si durante el estado de vigilia, aumentan las aferencias aminérgicas en relación con las aferencias colinérgicas; por el contrario, se desarrolla hipersomnia cuando hay un incremento de la actividad colinérgica en relación con las aferencias aminérgicas.



Comparadas con un placebo, las benzodiazepinas aceleran el inicio y la profundidad del sueño, mientras que la cafeína tiene el efecto opuesto.

Debido a la gran cantidad de personas que sufren de trastornos del sueño, hay fármacos para tratar estos problemas. Una clase de fármaco de uso frecuente son las benzodiazepinas. Como se muestra en la figura, estos fármacos aumentan el tiempo hasta el inicio de los estadios más profundos del sueño. También son de uso frecuente los agentes estimulantes que impiden el sueño, en especial la cafeína, que es un antagonista de los receptores de la adenosina (la adenosina induce sueño).

los circuitos del tronco del encéfalo que regulan las órdenes hacia la pared torácica o los músculos faríngeos o si la vía aérea se comprime debido a obesidad, la faringe tiende a colapsarse a medida que se relajan los músculos durante el ciclo normal de la respiración. En consecuencia, disminuyen los niveles de oxígeno y aumentan los de CO_2. La elevación del CO_2 produce en forma refleja inspiración, que tiende a desviar al individuo del sueño estadio I al estado de vigilia.

Un tercer trastorno del sueño es el **síndrome de las piernas inquietas**, problema que afecta a unos 12 millones de estadounidenses (principalmente ancianos). La característica de este síndrome es una sensación desagradable de reptación, pinchazos u hormigueos en una o ambas piernas o pies, y una necesidad imperiosa de moverlos para obtener alivio. Estas sensaciones se desarrollan cuando la persona se recuesta o se sienta durante períodos prolongados. El resultado es el movimiento constante de las piernas durante el día y el sueño fragmentado por la noche. No se conoce la neurobiología de este problema. En los casos leves, un baño caliente, masajes en las piernas o la eliminación del café pueden aliviar el problema. En los casos más graves, pueden ayudar algunos medicamentos como las benzodiazepinas.

La alteración del sueño mejor conocida es la **narcolepsia**, un trastorno crónico que afecta a unas 250.000 personas (principalmente hombres) en los Estados Unidos. Es la segunda causa de somnolencia diurna, y se ubica inmediatamente por detrás de la apnea del sueño. Los individuos con narcolepsia tienen "ataques de sueño REM" frecuentes durante el día, en los que entran en sueño REM desde la vigilia sin atravesar el sueño no-REM. Estos "ataques de sueño" pueden durar desde 30 segundos hasta 30 minutos o más. El inicio del sueño en estos individuos puede ser tan brusco que pueden caerse, con consecuencias que pueden ser desastrosas; este fenómeno se denomina *cataplejía*, y se refiere a una pérdida transitoria de control muscular. Las ideas acerca de las causas de la narcolepsia provinieron de estudios realizados en perros que padecen un trastorno genético similar a la enfermedad humana. En estos animales, la narcolepsia es consecuencia de una mutación del gen del receptor de orexina-2 (*Orx2*). Como ya describimos, las orexinas son neuropéptidos homólogos a la secretina y se encuentran exclusivamente en las células de la región tuberal del hipotálamo, donde se proyectan hacia los núcleos blancos responsables de la vigilia (véase fig. 27-11). Los indicios provenientes de perros y ratones sugieren que la mutación de *Orx2* produce la hiperexcitabilidad de las neuronas que generan el sueño REM o el deterioro de los circuitos que inhiben el sueño REM, o ambos. Desde el punto de vista clínico, los narcolépticos se tratan con estimulantes como metilfenidato (Ritalin™), anfetaminas o modafanil (Provigil™) para aumentar su nivel global de estado de alerta.

Resumen

Todos los animales muestran un ciclo reparador de descanso luego de la actividad, pero sólo los mamíferos dividen el período de reposo en distintas fases de sueño no-REM y sueño REM. No se sabe por qué los seres humanos (y muchos otros animales) necesitan una fase reparadora de conciencia suspendida acompañada por una disminución del metabolismo y una reducción de la temperatura corporal. Aun más misterioso es por qué el encéfalo humano está periódicamente activo durante el sueño en niveles que no son apreciablemente diferentes del estado de vigilia (esto es, la actividad neural durante el sueño REM). A pesar de las similitudes electroencefalográficas, los estados psicológicos de vigilia y sueño REM son evidentemente diferentes. La secuencia altamente organizada de los estados del sueño en el ser humano es generada activamente por los núcleos en el tronco del encéfalo, principalmente los núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina, las células noradrenérgicas del locus coeruleus y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. La actividad de los grupos de células relevantes controla el grado de alerta mental en una serie continua desde el sueño profundo hasta la atención vigil. Por su parte, estos sistemas del tronco del encéfalo están influidos por relojes circadianos localizados en el núcleo supraquiasmático y el POVL del hipotálamo. El reloj adapta los períodos de sueño y de vigilia a la duración apropiada durante el ciclo de 24 horas de luz y oscuridad que es fundamental para la vida en la Tierra.

Lecturas adicionales

Revisiones

Colwell C. S. y S. Michel (2003) Sleep and circadian rhythms: Do sleep centers talk back to the clock? Nature Neurosci. 10:1005-1006.

Davidson, A. J. y M. Menaker (2003) Birds of a feather clock together—sometimes: Social synchronization of circadian rhythms. Curr Opin. Neurobiol. 13: 765-769.

Hobson, J. A. (1990) Sleep and dreaming. J Neurosci. 10: 371-382.

Hobson, J. A., R. Strickgold y E. F. Pace-Schott (1998) The neuropsychology of REM sleep and dreaming. NeuroReport 9: R1-R14.

LU J., M. A. Greco, P. Shiromani y C. B. Saper (2000) Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. J. Neurosci. 20: 3830-3842.

McCarley, R. W. (1995) Sleep, dreams and states of consciousness. En *Neuroscience in Medicine*, P. M. Conn (ed.). Philadelphia: J. B. Lippincott, pp. 535-554.

McCormick, D. A. (1989) Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. Trends Neurosci. 12: 215-220.

McCormick, D. A. (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. J. Clin. Neurophysiol. 9: 212-223.

Posner, M. I. y S. Dehaene (1994) Attentional networks. Trends Neurosci. 17: 75-79.

Provencio, I. y otros 5 (2000) A novel human opsin in the inner retina. J. Neurosci. 20:600-605.

Saper, C. B. y F. Plum (1985) Disorders of consciousness. En *Handbook of Clinical Neurology*, volumen 1 (45): *Clinical Neuropsychology*, J. A. M. Frederiks (ed.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers, pp. 107-127.

Siegel, J. M. (2000) Brainstem mechanisms generating REM sleep. En *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3ª ed. M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (eds.). New York: W. B. Saunders.

Steriade, M. (1992) Basic mechanisms of sleep generation. Neurol. 42: 9-18.

Steriade, M. (1999) Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic net-works. TINS 22: 337-345.

Steriade, M., D. A. McCormick y T. J. Sejnowski (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262: 679-685.

Willie, J. T. y otros 13 (2003) Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: Molecular genetic dissection of non REM and REM sleep regulatory processes. Neuron 38: 715-730

Wilson, M. A. (2002) Hippocampal memory formation, plasticity, and the role of sleep. Neurobiol. Learn. Mem. 3: 565-569.

Artículos originales importantes

Aschoff, J. (1965) Circadian rhythms in man. Science 148: 1427-1432.

Aserinsky, E. y N. Kleitman (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 118: 273-274.

Colwell, C. S. y S. Michel (2003) Sleep and circadian rhythms: Do sleep centers talk back to the clock? Nature Neurosci. 6: 1005-1006.

Dement, W. C. y N. Kleitman (1957) Cyclic variation in EEG during sleep and theirrelation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9: 673-690.

Moruzzi, G. y H. W. Magoun (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1: 454-473.

Ribeiro, S. y otros 7 (2004) Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. PLoS Biology January 20: E24.

Roffwarg, H. P., J. N. Muzlo y W. C. Dement (1966) Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science 152: 604-619.

Von Schantz, M. y S. N. Archer (2003) Clocks, genes, and sleep. J. Roy. Soc. Med. 96: 486-489.

Libros

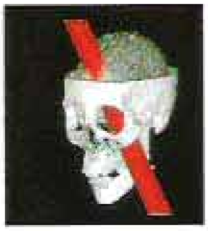
Foulkes, D. (1999) *Children's Dreaming and the Development of Consciousness*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Hobson, J. A. (2002) *Dreaming*. New York: Oxford University Press.

Hobson, J. A. (1989) *Sleep*. New York: Scientific American Library.

Lavie, P. (1996). *The Enchanted World of Sleep*. (Transl. by A. Barris.) New Haven: Yale University Press.

Capítulo 28



Las emociones

Aspectos generales

Las sensaciones subjetivas y los estados fisiológicos asociados conocidos como emociones constituyen características esenciales de la experiencia humana normal. Más aún, algunos de los problemas psiquiátricos más devastadores implican trastornos emocionales (afectivos). Si bien las emociones cotidianas son tan variadas como la felicidad, la sorpresa, el enojo, el miedo y la tristeza, comparten algunas características comunes. Todas las emociones se expresan mediante cambios motores viscerales y respuestas motoras somáticas estereotipadas, sobre todo movimientos de los músculos faciales. Estas respuestas acompañan las experiencias subjetivas que no se describen con facilidad, pero que son muy similares en todas las culturas humanas. Dado que la expresión emocional está íntimamente ligada al sistema motor visceral, implica la actividad de algunas estructuras encefálicas centrales que gobiernan las neuronas autónomas preganglionares en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Históricamente, los centros neurales de orden superior que coordinan las respuestas emocionales se agruparon bajo la rúbrica de sistema límbico. Sin embargo, en época más reciente se demostró que varias regiones encefálicas fuera del sistema límbico clásico desempeñan un papel fundamental en el procesamiento emocional, incluidas la amígdala y varias áreas corticales en las caras orbitaria y medial del lóbulo frontal. Este conjunto más amplio de regiones corticales y subcorticales abarca no sólo los componentes centrales del sistema motor visceral sino también regiones en el encéfalo anterior y el diencéfalo que motivan los pools de neuronas motoras inferiores vinculados con la expresión somática del comportamiento emocional. Efectivamente, la acción concertada de estas diversas regiones encefálicas constituye un sistema motor emocional. Las mismas estructuras del encéfalo anterior que procesan las señales emocionales participan en distintas funciones encefálicas complejas, como una toma racional de decisiones, la interpretación y la expresión del comportamiento social, e incluso los juicios morales.

Cambios fisiológicos asociados con la emoción

Los signos más evidentes del despertar emocional comprenden cambios en la actividad del sistema motor visceral (autónomo) (cap. 20). Por lo tanto, todo incremento o reducción en la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo cutáneo (rubor o palidez), la piloerección, la sudación y la motilidad gastrointestinal pueden acompañar distintas emociones. Estas respuestas se producen por cambios en la actividad de los componentes simpáticos, parasimpáticos y entéricos del sistema motor visceral, que gobiernan el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas de todo el cuerpo. Como se explicó en el capítulo 20, Walter B. Cannon argumentó que la actividad intensa de la división simpática del sistema motor visceral prepara al animal para utilizar totalmente los recursos metabólicos y de otro tipo en situaciones desafiantes o amenazantes. Por el contrario, la actividad de la división parasimpática y de la división entérica promueve un aumento de las reservas metabólicas. Cannon sugirió, además, que la oposición natural del gasto y el almacenamiento de recursos se refleja en una oposición paralela de las emociones asociadas con estos diferentes estados fisiológicos. Como Cannon señaló "el deseo de alimento y bebida, el gusto por ingerirlas, todos los placeres de la mesa no son nada cuando hay enojo o ansiedad".

Durante muchos años, la activación del sistema motor visceral, sobre todo de la división simpática, se consideró un proceso todo o nada. Se argumentaba que una vez que los estímulos eficaces involucran el sistema, hay una descarga difusa y amplia de todos sus componentes. En algunos estudios más recientes se observó que las respuestas del sistema nervioso autónomo son en realidad muy específicas, con diferentes patrones de activación que caracterizan distintas situaciones y sus emociones asociadas. En realidad, las expresiones específicas de las emociones producidas voluntariamente pueden generar patrones diferentes de actividad autónoma. Por ejemplo, si los individuos reciben instrucciones músculo por músculo que conducen a expresiones faciales reconocibles como enojo, disgusto, miedo, felicidad, tristeza o sorpresa sin que se les diga qué emoción simulan, cada patrón de actividad de los músculos faciales se acompaña por diferencias específicas y reproducibles en la actividad motora visceral (medida por índices como frecuencia cardíaca, conductancia cutánea y temperatura cutánea). Más aún, las respuestas autónomas son más fuertes cuando se juzga que las expresiones faciales se asemejan más estrechamente a la expresión emocional real y a menudo se acompañan por la experiencia subjetiva de esa emoción. Una interpretación de estos hallazgos es que cuando se producen las expresiones faciales voluntarias, las señales en el encéfalo no sólo comprometen a la corteza motora sino también a algunos de los circuitos que producen estados emocionales. Tal vez esta relación ayude a explicar por qué los buenos actores pueden ser tan convincentes. No obstante, somos muy proclives a reconocer la diferencia entre una expresión facial artificial y la sonrisa espontánea que acompaña un estado emocional placentero (recuadro A).

Estos indicios, junto con muchas otras observaciones, indican que una fuente de emoción (pero por cierto no la única) es el impulso sensitivo proveniente de músculos y órganos internos. Estas aferencias forman la rama sensitiva del circuito reflejo que permite efectuar cambios fisiológicos rápidos en respuesta a condiciones alteradas. Sin embargo, también se pueden obtener respuestas fisiológicas mediante estímulos complejos e idiosincrásicos mediados por el encéfalo anterior. Por ejemplo, una cita anticipada con un amante, un episodio de suspenso en una novela o una película, la música patriótica o religiosa emocionante o las acusaciones deshonestas pueden conducir a la activación autónoma y a emociones muy intensas. La actividad neural evocada por estos estímulos complejos se transmite desde el encéfalo anterior hasta los núcleos viscerales y motores somáticos a través del hipotálamo y la formación reticular del encéfalo anterior, las estructuras principales que coordinan la expresión del comportamiento emocional (véase la seción siguiente).

En resumen, la emoción y el comportamiento sensitivomotor están inextricablemente ligados. Como expresó William James hace más de un siglo:

> Qué tipo de emoción de miedo quedaría si no experimentáramos latidos acelerados ni una respiración superficial, labios temblorosos ni extremidades debilitadas, piel de gallina ni cólicos viscerales, me es imposible pensarlo... Digo esto porque para nosotros es inconcebible la emoción disociada de cualquier sensación corporal.
>
> William James, Psychology 1893; p. 379.

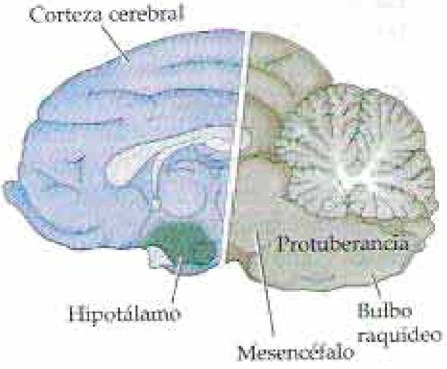
La integración de la conducta emocional

En 1928, Phillip Bard comunicó los resultados de una serie de experimentos que señalaban al hipotálamo como centro crítico para la coordinación de los componentes motores visceral y somático del comportamiento emocional (véase recuadro A en cap. 20). Bard extirpó ambos hemisferios cerebrales (incluidos la corteza, la sustancia blanca subyacente y los ganglios basales) en una serie de gatos. Cuando la anestesia se había terminado, los animales se comportaron como si estuvieran muy enojados. Este comportamiento se desarrolló espontáneamente e implicó las correlaciones autónomas habituales de esta emoción: aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, retracción de las membranas nictitantes (las delgadas láminas de tejido conectivo asociadas con los párpados de los felinos), dilatación pupilar y erección de los pelos del dorso y la cola. Los gatos también mostraron componentes motores somáticos de enojo, como arquear el dorso, extender las patas, dar latigazos con la cola y gruñir. Este comportamiento se denominó **ira ficticia** porque no tenía un blanco evidente. Bard mostró que se desarrollaba una respuesta completa mientras que el hipotálamo caudal estuviera intacto (fig. 28-1). Sin embargo, no se pudo obtener la misma respuesta cuando se seccionaba el encéfalo en la unión del hipotálamo y el mesencéfalo (aunque se seguían observando algunos componentes incoordinados de la respuesta). Bard sugirió que mientras la experiencia subjetiva de la emoción podría depender de una corteza cerebral intacta, la expresión de los comportamientos emocionales coordinados no implica necesariamente procesos corticales. Este autor también señaló que los comportamientos emocionales a menudo están dirigidos hacia la autopreservación (punto destacado también por Charles Darwin en su libro clásico sobre la evolución de la emoción) y que la importancia funcional de las emociones en todos los mamíferos implica la participación de partes filogenéticamente más antiguas del sistema nervioso.

Los resultados complementarios fueron comunicados por Walter Hess, quien mostró que la estimulación eléctrica de sitios diferenciados en el hipotálamo de gatos en estado de vigilia que se mueven libremente podría conducir también a una respuesta de ira e incluso al comportamiento ulterior de ataque. La estimulación de otros sitios en el hipotálamo produjo una respuesta defensiva que se asemejaba al miedo. En 1949 se otorgó un Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Hess "por su descubrimiento de la organización funcional del interencéfalo [hipotálamo] como coordinador de las actividades de los órganos internos". Algunos experimentos, como los de Bard y Hess, condujeron a la conclusión importante de que hay circuitos básicos para los comportamientos organizados acompañados por emoción en el diencéfalo y estructuras del tronco del encéfalo conectadas con él. Además, su trabajo señaló que el control del sistema motor involuntario no es completamente separable del control de las vías voluntarias, una consideración importante en el conocimiento de los aspectos motores de la emoción, como se explica más adelante.

Las vías por las que el hipotálamo y otras estructuras del encéfalo anterior influyen en los sistemas visceral y motor somático son complejas. Las estruc-

(A) Sin "ira ficticia"



(B) Se mantiene la "ira ficticia"

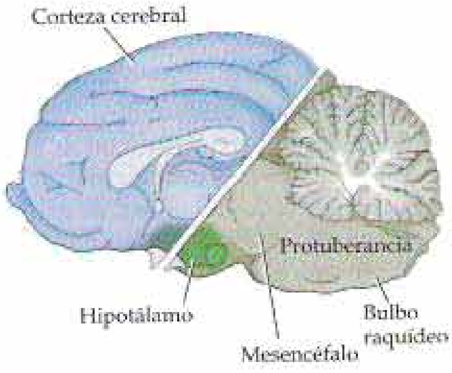


Fig. 28-1. Vista mediosagital del encéfalo de un gato, que muestra las regiones adecuadas para la expresión del comportamiento emocional. **A.** Transección a través del mesencéfalo, que desconecta el hipotálamo y el tronco del encéfalo y produce abolición de la "ira ficticia". **B.** Las respuestas emocionales integradas asociadas con la "ira ficticia" sobreviven a la extirpación de los hemisferios cerebrales mientras el hipotálamo caudal se mantenga intacto. (Tomado de LeDoux, 1987.)

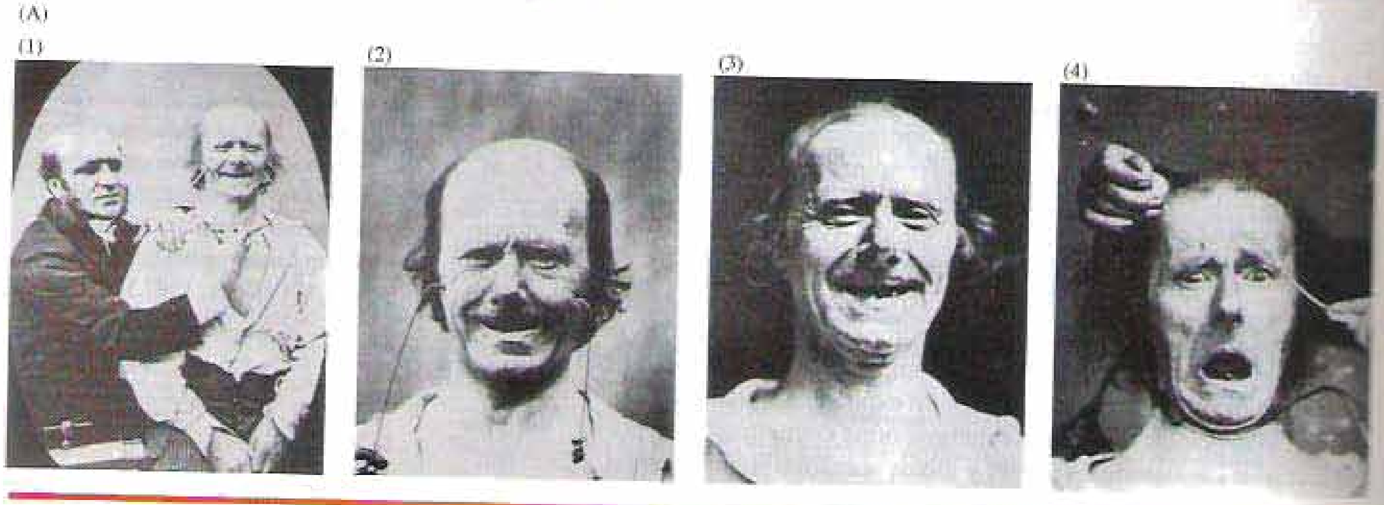
Recuadro A

Expresiones faciales: contribuciones piramidales y extrapiramidales

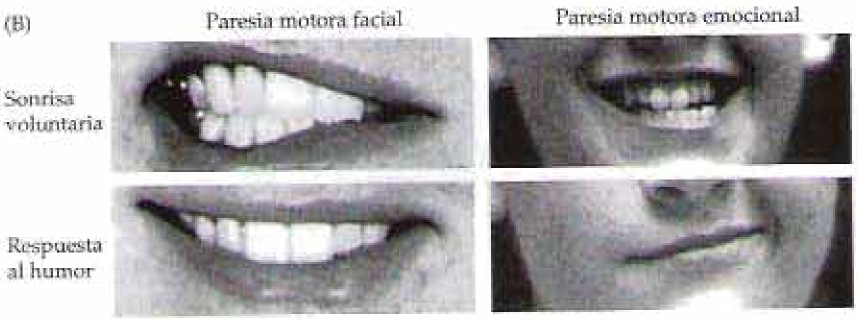
En 1862 el neurólogo y fisiólogo francés G.-B. Duchenne de Boulogne publicó un tratado notable sobre las expresiones faciales. Este trabajo fue el primero en el que se examinaron sistemáticamente las contribuciones de los pequeños grupos de músculos craneales a las expresiones que comunican la riqueza de la emoción humana. Duchenne razonaba que "uno debe ser capaz, como la propia naturaleza, de pintar las líneas expresivas de las emociones del alma sobre el rostro del hombre". Al hacerlo, buscaba comprender de qué modo las contracciones coordinadas de grupos de músculos expresan distintos estados emocionales panculturales. Para lograr este objetivo, Duchenne fue un pionero en el uso de la estimulación eléctrica transcutánea (luego denominada "faradización" en honor del químico y físico inglés Michael Faraday) para activar músculos aislados y pequeños grupos de músculos en el rostro, la superficie dorsal de la cabeza y el cuello. Duchenne también documentó los rostros de sus individuos con otra innovación tecnológica: la fotografía (fig. A). Su contribución fundamental fue la identificación de músculos y grupos musculares, como el orbicular de los ojos, que no pueden ser activados por la fuerza de la voluntad, sino que sólo entran "en juego por las dulces emociones del alma". Duchenne arribó a la conclusión de que la contracción impulsada por la emoción de estos grupos musculares que rodeaban a los ojos, junto con el cigomático mayor, transmiten la experiencia genuina de la felicidad, la alegría y la risa. En reconocimiento de estos conceptos, los psicólogos a veces se refieren a esta expresión facial como la "sonrisa de Duchenne".

En los individuos normales, como el zapatero parisino que se muestra en la figura A, la diferencia entre una sonrisa forzada (producida por la contracción voluntaria o la estimulación eléctrica de los músculos faciales) y una sonrisa espontánea (emocional) atestigua acerca de la convergencia de las señales motoras descendentes desde diferentes centros del encéfalo anterior hacia las neuronas premotoras y motoras en el tronco del encéfalo que controlan la musculatura facial. A diferencia de la sonrisa de Duchenne, la sonrisa artificial voluntaria (a veces denominada "sonrisa piramidal") es impulsada por la corteza motora, que comunica con el tronco del encéfalo y la médula espinal a través de los tractos piramidales. La sonrisa de Duchenne es motivada por las áreas motoras accesorias en la corteza prefrontal (véase recuadro B, en el cap. 16) y las porciones ventrales de los ganglios basales que alcanzan los núcleos del tronco del encéfalo a través de vías "extrapiramidales" multisinápticas por medio de la formación reticular del tronco del encéfalo.

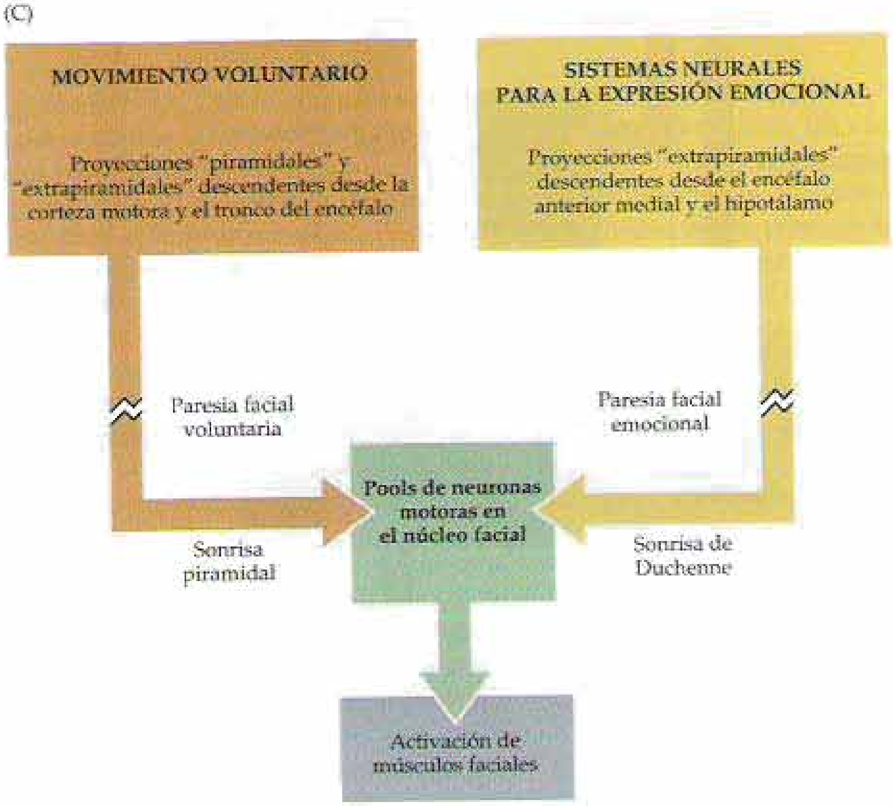
En algunos estudios de pacientes con lesión neurológica específica en estos sistemas descendentes separados de control además se diferenciaron los centros del encéfalo anterior responsables del control de los músculos de la expresión facial (fig. B). Los pacientes con parálisis facial unilateral por daño en las vías descendentes desde la corteza motora (síndrome de la neurona mo-



A. Duchenne y uno de los individuos al que sometió a "faradización" de los músculos de la expresión facial (1). La estimulación eléctrica bilateral del cigomático mayor imitó una expresión genuina de felicidad (2), aunque un examen más cuidadoso muestra una contracción insuficiente del orbicular de los ojos (que rodea a los ojos) comparada con la risa espontánea (3). La estimulación de las cejas y el cuello produjo una expresión de "terror mezclado con dolor, tortura... la de los condenados" (4); sin embargo, el individuo no comunicó malestar alguno ni experiencia emocional compatible con las contracciones evocadas.


(B)
Paresia motora facial
Paresia motora emocional
Sonrisa voluntaria
Respuesta al humor

B. Paneles de la izquierda: boca de una paciente con una lesión que destruyó las fibras descendentes desde la corteza motora derecha que muestra una paresia voluntaria. Cuando se le solicitó que mostrara sus dientes, la paciente no podía contraer los músculos del lado izquierdo de su boca (arriba izquierda), aunque su sonrisa espontánea en respuesta a una frase humorística es casi simétrica (abajo izquierda). Paneles de la derecha: rostro de un niño con una lesión del encéfalo anterior izquierdo que interrumpió las vías descendentes desde las áreas corticales motoras no clásicas, lo que le produjo una paresia facial emocional. Cuando se le solicitó que sonriera voluntariamente, las contracciones de los músculos faciales son casi simétricas (arriba derecha). En respuesta espontánea a un comentario gracioso, el lado derecho del rostro el paciente no expresa emoción (abajo derecha).


(C)
MOVIMIENTO VOLUNTARIO
Proyecciones "piramidales" y "extrapiramidales" descendentes desde la corteza motora y el tronco del encéfalo
SISTEMAS NEURALES PARA LA EXPRESIÓN EMOCIONAL
Proyecciones "extrapiramidales" descendentes desde el encéfalo anterior medial y el hipotálamo
Paresia facial voluntaria
Paresia facial emocional
Pools de neuronas motoras en el núcleo facial
Sonrisa piramidal
Sonrisa de Duchenne
Activación de músculos faciales

C. Los déficit complementarios demostrados en la figura B se explican por lesiones selectivas de uno de dos conjuntos anatómicamente y funcionalmente distintos de proyecciones descendentes que motivan los músculos de la expresión facial.

tora superior; véase cap. 16) tienen una dificultad considerable para mover los músculos faciales inferiores de un lado, ya sea en forma voluntaria o en respuesta a las órdenes, afección denominada paresia facial voluntaria (fig. B, paneles izquierdos). No obstante, muchos de estos individuos producen movimientos faciales *involuntarios* simétricos cuando se ríen, fruncen el ceño o lloran en respuesta a estímulos divertidos o angustiantes. En estos pacientes las vías desde regiones del encéfalo anterior distintas de la corteza motora clásica en el lóbulo frontal posterior se mantienen disponibles para activar los movimientos faciales en respuesta a estímulos con significado emocional.

Una forma mucho menos frecuente de lesión neurológica, denominada paresia facial emocional, demuestra el conjunto opuesto de deterioros, esto es, la pérdida de la capacidad para expresar emociones utilizando los músculos del rostro sin pérdida del control voluntario (fig. B, paneles de la derecha). Estos individuos pueden producir sonrisas piramidales simétricas, pero no muestran expresiones emocionales espontáneas que involucren la musculatura facial contralateral a la lesión. Estos dos sistemas se diagraman en la figura C.

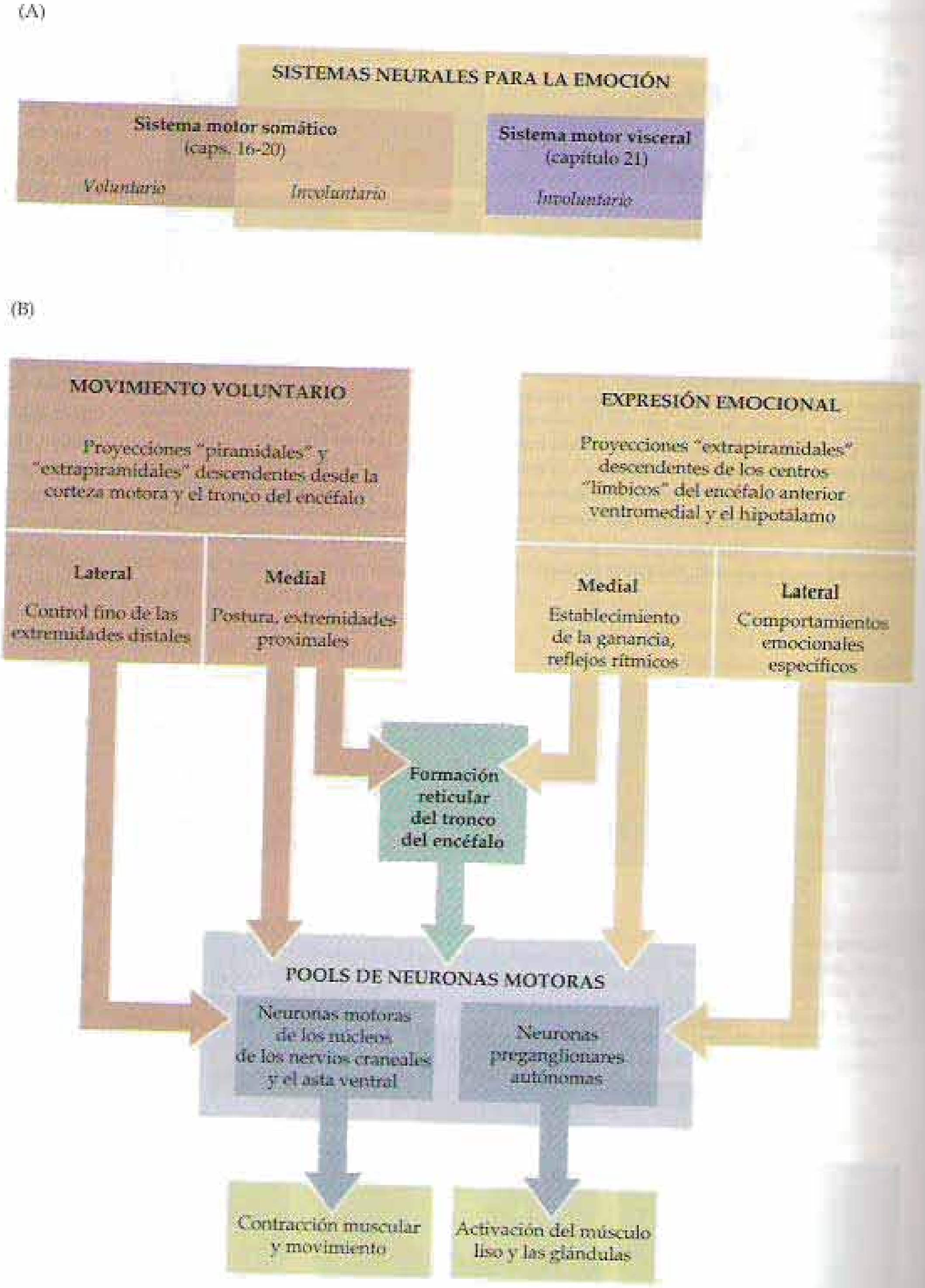
Bibliografía

Duchenne de Boulogne, G.-B. (1862) *Mecanisme de la Physionomie Humaine*. Paris: Editions de la Maison des Sciences de l'Homme. Dirigido y traducido por R. A. Cuthbertson (1990). Cambridge: Cambridge University Press.

Hopf, H. C., W. Müller-Forell y N. J. Hopf (1992) Localization of emotional and volitional facial paresis. Neurol. 42:1918-1923.

Trosch, R. M., G. Sze, L. M. Brass y S. G. Waxman (1990) Emotional facial paresis with striatocapsular infarction. J. Neurol. Sci. 98:195-201.

Waxman, S. G. (1996) Clinical observations on the emotional motor system. En *Progress in Brain Research*, vol. 107. G. Holstege, R. Bandler y C. B. Saper (dir.). Amsterdam: Elsevier, pp. 595-604.


(A)
SISTEMAS NEURALES PARA LA EMOCIÓN
Sistema motor somático
(caps. 16-20)
Voluntario
Involuntario
Sistema motor visceral
(capítulo 21)
Involuntario
(B)
MOVIMIENTO VOLUNTARIO
Proyecciones "piramidales" y "extrapiramidales" descendentes desde la corteza motora y el tronco del encéfalo
Lateral
Control fino de las extremidades distales
Medial
Postura, extremidades proximales
EXPRESIÓN EMOCIONAL
Proyecciones "extrapiramidales" descendentes de los centros "límbicos" del encéfalo anterior ventromedial y el hipotálamo
Medial
Establecimiento de la ganancia, reflejos rítmicos
Lateral
Comportamientos emocionales específicos
Formación reticular del tronco del encéfalo
POOLS DE NEURONAS MOTORAS
Neuronas motoras de los núcleos de los nervios craneales y el asta ventral
Neuronas preganglionares autónomas
Contracción muscular y movimiento
Activación del músculo liso y las glándulas

turas diana principales del hipotálamo se ubican en la **formación reticular**, la red enmarañada de células y fibras nerviosas en el centro del tronco del encéfalo (véase recuadro A, cap. 16). Esta estructura contiene más de 100 grupos celulares identificables, incluidos algunos de los núcleos que controlan los estados encefálicos asociados con el sueño y la vigilia descritos en el ca-

◀ **Fig. 28-2.** Componentes del sistema nervioso que organizan la expresión de la experiencia emocional. **A.** Los sistemas neurales que ayudan a transmitir la emoción comprenden los centros del encéfalo anterior que gobiernan la expresión involuntaria del comportamiento motor somático y el sistema motor visceral. **B.** Diagrama de los sistemas descendentes que controlan los efectores motores somáticos y viscerales. Las áreas corticales motoras en el lóbulo frontal posterior dan origen a proyecciones descendentes que, junto con las proyecciones secundarias que se originan en el tronco del encéfalo, están organizadas en los componentes medial y lateral. Como se describe en el capítulo 16, estas proyecciones descendentes explican los movimientos somáticos voluntarios. Centros funcionalmente y anatómicamente distintos del encéfalo anterior gobiernan la expresión de las funciones motora somática y motora visceral involuntarias, que están coordinadas para mediar el comportamiento emocional. Los centros "límbicos" en el encéfalo anterior ventromedial y el hipotálamo también dan origen a las proyecciones descendentes mediales y laterales. Para ambos sistemas de proyecciones descendentes, los componentes laterales producen comportamientos específicos (p. ej., movimientos voluntarios de los dedos y expresiones faciales emocionales), mientras que los componentes mediales sostienen y modulan la ejecución de estos comportamientos. Las proyecciones descendentes de ambos sistemas terminan en varios centros integradores en la formación reticular del tronco del encéfalo, y en los pools de neuronas motoras del tronco del encéfalo y la médula espinal. Además, los centros del encéfalo anterior límbico inervan algunos componentes del sistema motor visceral que gobiernan neuronas autónomas preganglionares en el tronco del encéfalo y la médula espinal.

pítulo anterior. Otros circuitos importantes en la formación reticular son los que controlan la función cardiovascular, la respiración, la micción, los vómitos y la deglución. Las neuronas reticulares reciben aferencias hipotalámicas y se nutren de los sistemas efectores somáticos y autónomos en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Por lo tanto, su actividad puede producir respuestas motoras viscerales y motoras somáticas difusas, que a menudo superan la función refleja y a veces afectan casi todos los órganos del cuerpo (como implica la frase de Canon acerca de la preparación simpática del animal para la lucha o la huida).

Además del hipotálamo, otras fuentes de proyecciones descendentes desde el encéfalo anterior hacia la formación reticular del tronco del encéfalo contribuyen a la expresión del comportamiento emocional. En conjunto, estos centros adicionales del encéfalo anterior se consideran parte del **sistema límbico**, que se describe en la sección siguiente. Estas influencias descendentes sobre la expresión del comportamiento motor somático y visceral se originan fuera de las áreas corticales motoras clásicas en el lóbulo frontal posterior.

Por lo tanto, el control descendente de la expresión emocional implica dos sistemas paralelos que son distintos desde los puntos de vista anatómico y funcional (fig. 28-2). El componente motor voluntario descrito en detalle en los caps. 15 a 20 comprende las áreas motoras clásicas del lóbulo frontal posterior y los circuitos relacionados en los ganglios basales y el cerebelo. Las proyecciones piramidales y extrapiramidales descendentes desde la corteza motora y el tronco del encéfalo finalmente transmiten los impulsos responsables de los movimientos somáticos voluntarios. Además de los sistemas voluntarios que gobiernan los movimientos volitivos, varias estructuras corticales y subcorticales del lóbulo frontal medial y porciones ventrales del encéfalo anterior, incluidos los circuitos relacionados en la porción ventral de los ganglios basales y el hipotálamo, dan origen a proyecciones descendentes separadas que se encuentran paralelas a las vías del sistema motor voluntario. Estas proyecciones descendentes del encéfalo anterior medial y ventral terminan sobre los centros motores viscerales en la formación reticular del tronco del encéfalo, las neuronas autónomas preganglionares y ciertos pools de neuronas premotoras y motoras somáticas que también reciben proyecciones desde centros motores volitivos. Los dos tipos de paresia facial que se muestran en el recuadro A destacan esta doble naturaleza del control motor descendente.

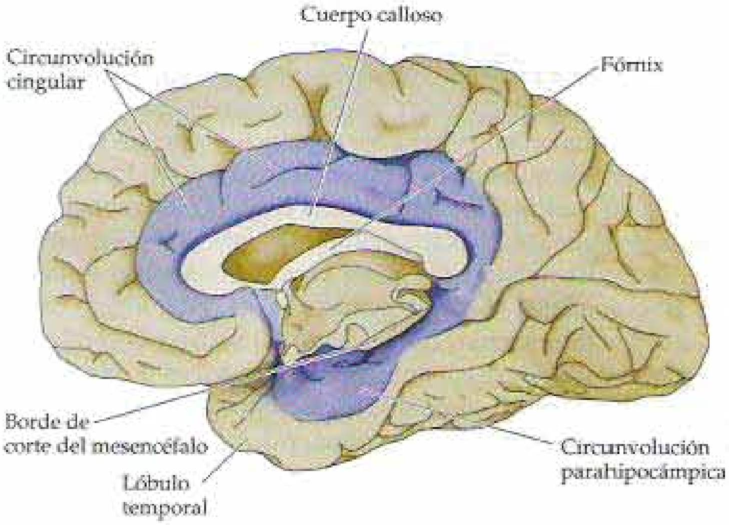
En resumen, las actividades somáticas y viscerales asociadas con el comportamiento emocional unificado están mediadas por la actividad de las neuronas motoras somáticas y viscerales, que integran las aferencias descendentes paralelas desde un conjunto de fuentes en el encéfalo anterior. Las secciones restantes de este capítulo están dedicadas a la organización y la función de los centros del encéfalo anterior que gobiernan específicamente la experiencia y la expresión del comportamiento emocional.

El sistema límbico

Los intentos por conocer los sistemas efectores que controlan el comportamiento emocional tienen una larga historia. En 1937, James Papez propuso por primera vez que los circuitos encefálicos específicos están dedicados a la experiencia y la expresión emocionales (p. ej., en gran medida como la corteza occipital está dedicada a la visión). Buscando conocer qué partes del encéfalo regulan esta función, comenzó a explorar las caras mediales del hemisferio cerebral. En la década de 1850, Paul Broca utilizó el término "lóbulo límbico" para referirse a la parte de la corteza cerebral que forma un reborde (*limbus* es reborde en latín) alrededor del cuerpo calloso sobre la cara medial de los hemisferios (fig. 28-3). Dos componentes sobresalientes de esta región son la **circunvolución cingular**, ubicada arriba del cuerpo calloso y la **circunvolución parahipocampal**, ubicada en el lóbulo temporal medial.

Durante muchos años estas estructuras, junto con los bulbos olfatorios, se consideraban vinculadas fundamentalmente con el sentido del olfato. En realidad, Broca consideraba que los bulbos olfatorios eran el origen principal de las

Fig. 28-3. El denominado lóbulo límbico involucra la corteza sobre la cara medial del hemisferio cerebral que forma un reborde alrededor del cuerpo calloso y el diencéfalo, en el que se incluyen la circunvolución cingular (ubicada arriba del cuerpo calloso) y la circunvolución parahipocampal. Históricamente, el bulbo olfatorio y la corteza olfatoria (que no se muestran) también se consideraron elementos importantes del lóbulo límbico.


Cuerpo calloso
Circunvolución cingular
Fórnix
Borde de corte del mesencéfalo
Lóbulo temporal
Circunvolución parahipocámpica

aferencias hacia el lóbulo límbico. Sin embargo, Papez supuso que la función del lóbulo límbico podría relacionarse más con las emociones. A partir del trabajo de Bard y Hess, este autor sabía que el hipotálamo influye en la expresión de la emoción; también conocía, como todos, que las emociones alcanzan la conciencia, y que las funciones cognitivas superiores afectan el comportamiento emocional. Por último, Papez mostró que la corteza cingular y el hipotálamo están interconectados mediante proyecciones desde los **cuerpos mamilares** (parte del hipotálamo posterior) hacia el **núcleo anterior del tálamo dorsal**, que a su vez se proyecta a la **circunvolución cingular**. La circunvolución cingular (y también muchas otras regiones corticales) se proyecta hacia el **hipocampo**. Por último, Papez mostró que el hipocampo se proyecta a través del **fórnix** (un haz grande de fibras) de nuevo hasta el hipotálamo. Asimismo, postuló que estas vías proporcionaban las conexiones necesarias para el control cortical de la expresión emocional, y pasaron a conocerse como "circuito de Papez".

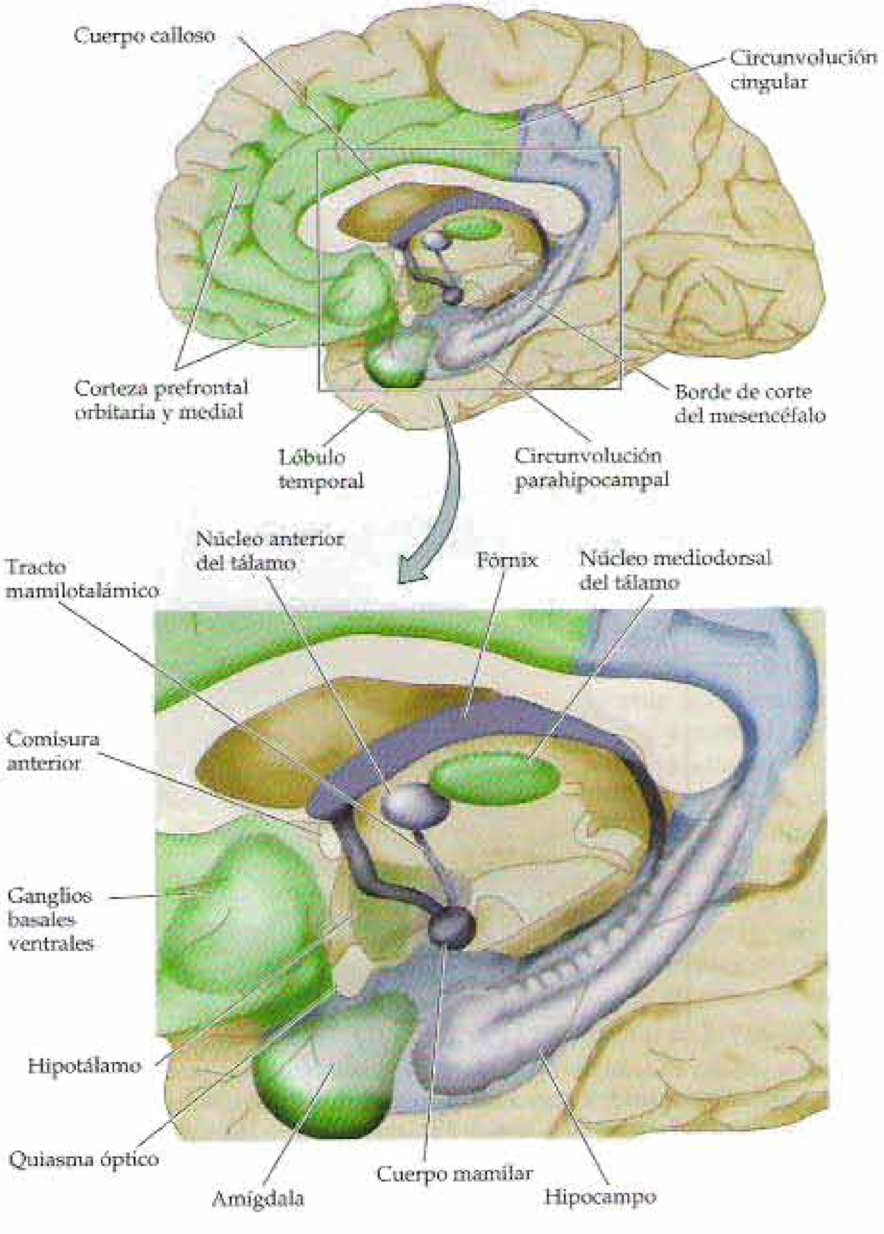

Cuerpo calloso
Circunvolución cingular
Corteza prefrontal orbitaria y medial
Borde de corte del mesencéfalo
Lóbulo temporal
Circunvolución parahipocampal
Tracto mamilotalámico
Núcleo anterior del tálamo
Fórnix
Núcleo mediodorsal del tálamo
Comisura anterior
Ganglios basales ventrales
Hipotálamo
Quiasma óptico
Amígdala
Cuerpo mamilar
Hipocampo

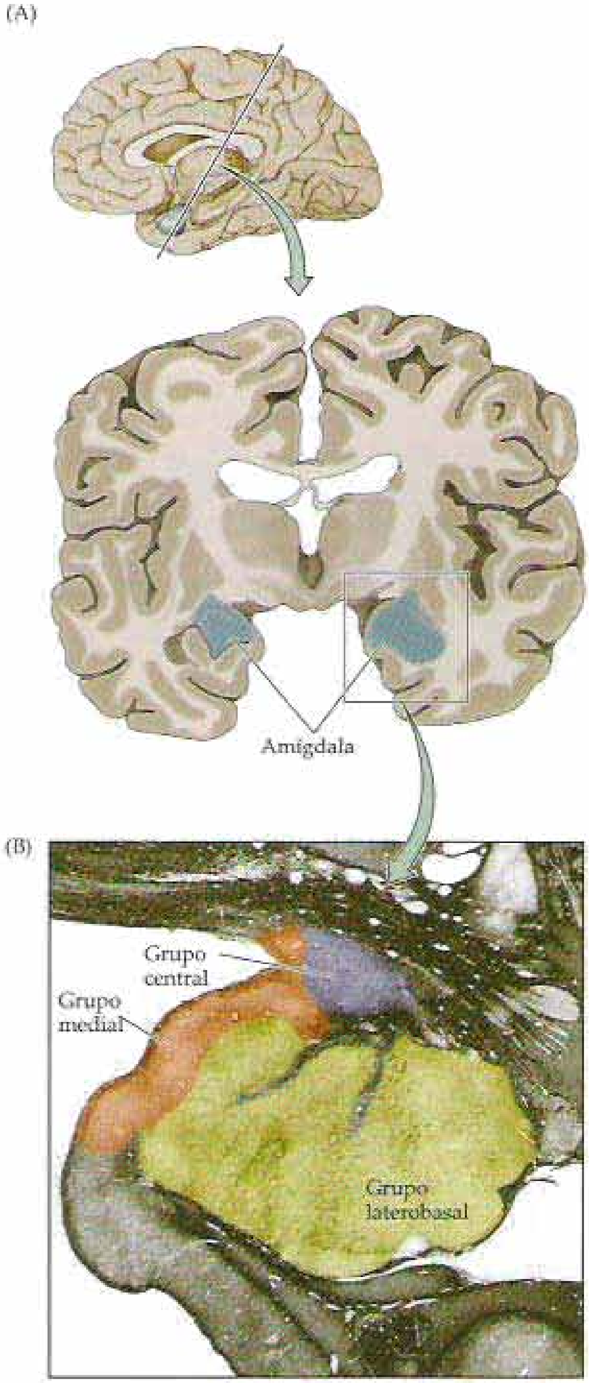
Fig. 28-4. Concepción moderna del sistema límbico. Dos componentes especialmente importantes del sistema límbico no destacados en los primeros relatos anatómicos son la corteza prefrontal orbitaria y medial, y la amígdala. Estas dos regiones telencefálicas, junto con las estructuras relacionadas en el tálamo, el hipotálamo y el estriado ventral, son especialmente importantes en la experiencia y la expresión de la emoción (de color verde). Otras partes del sistema límbico, como el hipocampo y los cuerpos mamilares del hipotálamo, ya no se consideran centros neurales importantes para el procesamiento de la emoción (de color azul).

Recuadro B

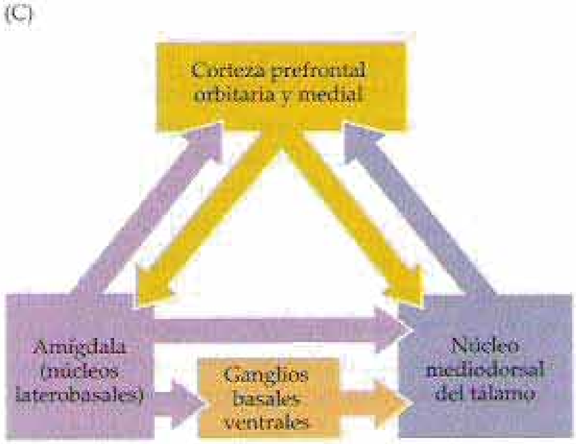
Anatomía de la amígdala

La amígdala es una masa compleja de sustancia gris alojada en la porción anteromedial del lóbulo temporal, inmediatamente rostral al hipocampo (fig. A). Comprende varios subnúcleos y regiones corticales distintas que están ricamente conectadas a otras áreas corticales cercanas sobre la cara ventral y medial de la superficie hemisférica. Es mejor considerar la amígdala (o el complejo amigdalino, como se lo llama a menudo) en términos de tres subdivisiones funcionales y anatómicas mayores, cada una de las cuales tiene un conjunto singular de conexiones con otras partes del encéfalo (figs. B y C). El grupo medial de subnúcleos tiene extensas conexiones con el bulbo olfatorio y la corteza olfatoria. El grupo laterobasal, que es especialmente grande en los seres humanos, presenta conexiones importantes con la corteza cerebral, sobre todo la corteza perfrontal orbitaria y medial del lóbulo frontal, y la corteza de asociación del lóbulo temporal anterior. El grupo central y anterior de núcleos se caracteriza por conexiones con el hipotálamo y el tronco del encéfalo, incluidas estructuras sensitivas viscerales como el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial.

Por lo tanto, la amígdala conecta las regiones corticales que procesan la información sensitiva con los sistemas efectores hipotalámico y del tronco del encéfalo. Las aferencias corticales proporcionan información acerca de los estímulos visuales, somatosensitivos, sensitivos viscerales y auditivos altamente procesados. Estas vías provenientes de áreas corticales sensitivas distinguen la amígdala del hipotálamo, que recibe aferencias sensitivas viscerales relativamente poco procesadas. La amígdala también recibe aferencias sensitivas directamente desde algunos núcleos talámicos, el bulbo olfatorio y



A. Corte coronal a través del encéfalo anterior a nivel de la amígdala; el recuadro indica la región que se muestra en el panel B. **B.** Corte histológico a través de la amígdala humana, teñido con sales de plata para mostrar la presencia de haces de fibras mielínicas. Estos haces subdividen los núcleos principales y las regiones corticales en el interior del complejo amigdalino. (Cortesía de Joel Price.)


(C)
Corteza prefrontal orbitaria y medial
Amígdala (núcleos laterobasales)
Ganglios basales ventrales
Núcleo mediodorsal del tálamo

C. La amígdala (específicamente, el grupo laterobasal de núcleos) participa en un circuito "triangular" que conecta la amígdala, el núcleo mediodorsal del tálamo (en forma directa e indirecta a través de las porciones ventrales de los ganglios basales), y la corteza prefrontal orbitaria y medial. Estas interconexiones complejas permiten interacciones directas entre la amígdala y la corteza prefrontal, así como una modulación indirecta por el circuito de los ganglios basales ventrales.

relevos sensitivos viscerales en el tronco del encéfalo.

En algunos estudios fisiológicos se confirmó esta convergencia de información sensitiva. Por lo tanto, muchas neuronas en la amígdala responden a estímulos visuales, auditivos, somatosensitivos, gustativos y olfatorios. Más aun, a menudo se necesitan estímulos altamente complejos para evocar una respuesta neuronal. Por ejemplo, hay neuronas en el grupo laterobasal de núcleos que responden selectivamente a la vista de los rostros, de forma muy similar a las neuronas del "rostro" en la corteza temporal inferior (véase cap. 25).

Además de las aferencias sensitivas, las conexiones corticales prefrontales y temporales de la amígdala le dan acceso a circuitos neocorticales más francamente cognitivos, que integran el significado emocional de los estímulos sensitivos y guían el comportamiento complejo.

Por último, algunas proyecciones desde la amígdala hacia el hipotálamo y el tronco del encéfalo (y posiblemente hasta la médula espinal) le permiten desempeñar un papel importante en la expresión del comportamiento emocional al influir en la actividad de los sistemas eferentes motor somático y motor visceral.

Bibliografía

Price, J. L., F. T. Russchen y D. G. Amaral (1987) The limbic region II: The amygdaloid complex. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 5, *Integrated Systems of the CNS*, parte I. *Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina*. A. Björklund y T. Hökfelt (dirs.). Amsterdam: Elsevier, pp. 279-388.

Con el tiempo, el concepto de un circuito del encéfalo anterior para el control de la expresión emocional, elaborado inicialmente por Papez, se revisó para incluir partes de la **corteza prefrontal orbitaria y medial**, las **porciones ventrales de los ganglios basales**, el **núcleo mediodorsal del tálamo** (un núcleo talámico diferente que el señalado por Papez) y una masa nuclear grande en el lóbulo temporal por delante del hipocampo, denominada **amígdala**. Este conjunto de estructuras, junto con la circunvolución parahipocampal y la corteza cingular, se denomina **sistema límbico** (fig. 28-4). Por lo tanto, algunas de las estructuras que Papez describió originalmente (p. ej., el hipocampo) ahora parecen tener poco que ver con el comportamiento emocional, mientras que la amígdala, que Papez apenas mencionó, desempeña claramente un papel importante en la experiencia y la expresión de la emoción (recuadro B).

Aproximadamente al mismo tiempo en que Papez propuso que el lóbulo límbico y estas estructuras eran importantes para la integración del comportamiento emocional, Heinrich Klüver y Paul Bucy llevaban a cabo una serie de experimentos en monos rhesus en los que extirparon gran parte de ambos lóbulos temporales mediales, y destruyeron así gran parte del sistema límbico. Estos autores comunicaron un conjunto de anomalías en el comportamiento de estos animales que se conoce ahora como síndrome de Klüver-Bucy (recuadro C). Entre los cambios más sobresalientes se encontraba la agnosia visual: los animales parecían ser incapaces de reconocer los objetos, aunque no estaban ciegos, déficit similar al que se observa en algunos pacientes luego de las lesiones en la corteza temporal (véase cap. 25). Además, los monos mostraban comportamientos orales extraños. Por ejemplo, estos animales se colocaban objetos en la boca que los monos normales no se pondrían. También mostraban hiperactividad e hipersexualidad, aproximándose y haciendo contacto físico casi con cualquier elemento en su medio ambiente; y lo que es más importante, mostraban cambios pronunciados en su comportamiento emocional. Dado que los monos habían sido atrapados en la vida salvaje, la reacción típica antes de la cirugía era la hostilidad y el temor frente a los seres humanos. Sin embargo, en el posoperatorio mostraban poca o ninguna excitación cuando los investigadores los manipulaban. Tampoco mostraban miedo cuando se les presentaba una víbora, un estímulo muy repulsivo para un mono rhesus normal. Klüver y Bucy arribaron a la conclusión de que este cambio notable en el comportamiento se debía al menos en parte a la interrupción de las vías descritas por Papez. Se detalló un síndrome similar en los seres humanos que sufrieron daño bilateral de los lóbulos temporales.

Cuando más adelante se demostró que los trastornos emocionales del síndrome de Klüver-Bucy podrían generarse por la extirpación de la amígdala aislada, la atención se volvió más específicamente al papel de esta estructura en el control del comportamiento emocional.

Importancia de la amígdala

Los experimentos realizados por primera vez por John Downer en el University Collage, Londres, a fines de la década de 1950 demostraron la importancia de la amígdala en el comportamiento agresivo. Downer eliminó una amígdala en monos rhesus, y al mismo tiempo seccionó el quiasma óptico y las comisuras que conectan los dos hemisferios (principalmente, el cuerpo calloso y la comisura anterior; véase cap. 26). Al hacerlo, produjo animales con una sola amígdala que tenían acceso sólo a aferencias visuales desde el ojo del mismo lado de la cabeza. Downer observó que el comportamiento de los animales dependía de qué ojo se utilizaba para visualizar el mundo. Cuando se dejaba que los animales vieran con el ojo del lado de la lesión de la amígdala, éstos se comportaban en forma muy similar a la de los monos descritos por Klüver y Bucy; por ejemplo, estaban relativamente tranquilos en presencia de seres humanos. Sin embargo, si se dejaba descubierto el ojo del lado de la amígdala intacta, su comportamiento se tornaba temeroso y a menudo agresivo. Por lo tanto, en ausencia de la amígdala, un mono no interpreta la importancia del estímulo visual presentado por un ser humano que se aproxima de la misma manera como lo hace un animal normal. Es importante destacar que sólo los estímulos visuales presentados al ojo del lado de la ablación producían este estado anómalo; si se tocaba al animal en cualquiera de los lados, se desarrollaba una reacción agresiva completa, lo que implicaba que la información sensitiva acerca de ambos lados del cuerpo tenía acceso a la amígdala restante. Estos datos anecdóticos, tomados junto con lo que en el presente es un rico tesoro de resultados empíricos y observaciones clí-

Recuadro C

El razonamiento subyacente a un descubrimiento importante*

Paul Bucy explica por qué él y Heinrich Klüver extirparon los lóbulos temporales a un grupo de monos.

Cuando comenzamos, no intentábamos descubrir qué ocurriría con la extirpación del lóbulo temporal o qué cambios produciría en el comportamiento de los monos. ¡Lo que descubrimos fue completamente inesperado! Heinrich había estado experimentando con mescalina. Él también la había tomado y había tenido alucinaciones. Escribió un libro acerca de la mescalina y sus efectos. Con ulterioridad Heinrich administró mescalina a los monos. ¡Les dio todo a sus monos, incluso su almuerzo! Observó que los monos actuaban como si experimentaran parestesias en los labios. Ellos se lamían, mordían y mascaban los labios. Entonces se me acercó y me dijo: "Tal vez podamos descubrir en qué lugar del encéfalo tiene su acción la mescalina". Respondí "Está bien". Comenzamos con una desnervación sensitiva del rostro, pero no significó diferencia alguna con el comportamiento inducido por la mescalina. De modo que probamos con la desnervación motora. Tampoco tuvo efecto. Entonces nos tuvimos que sentar y pensar intensamente de dónde buscar. Le dije a Heinrich: "Este asunto de lamerse y morderse los labios no es distinto de lo que observamos en los casos de epilepsia del lóbulo temporal. Los pacientes mascan y lamen sus labios desordenadamente. Será mejor que extirpemos el uncus". Bien, pudimos extirpar también todo el lóbulo temporal, incluido el uncus. Así lo hicimos.

Fuimos muy afortunados con el primer animal. Era una hembra vieja… Se había vuelto violenta, absolutamente desagradable. Era el animal más feroz que jamás había visto; era peligroso acercarse a ella. Quizá no llegara a herirlo, pero intentaría desgarrar su ropa. Fue el primer animal que operamos. Le extirpé un lóbulo temporal… A la mañana siguiente mi teléfono sonaba insistentemente. Era Heinrich, quien preguntó: "Paul, ¿qué le hiciste a mi mona? ¡Está domesticada!" Luego, al operar sobre animales no violentos, el efecto de domesticación nunca fue tan evidente.

Eso nos alentó para extirpar el otro lóbulo temporal tan pronto como pudimos evaluarla y cuando lo hicimos, estalló todo el síndrome.

---

*Extracto de una entrevista de Bucy realizada por K. E. Livingston en 1981. K. E. Livingston (1986) Epilogue: Reflections on James Wenceslas Papez, According to Four of his colleagues. En *The Lymbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*. B.K. Doane y K.E. Livingston (ed.), New York: Raven Press.

nicas en animales de experimentación y seres humanos muestran que la amígdala media los procesos neurales que otorgan a la experiencia sensitiva una significación emocional.

Para comprender mejor el papel de la amígdala en la evaluación de los estímulos y definir con mayor precisión los circuitos específicos y los mecanismos involucrados, se desarrollaron desde entonces otros varios modelos animales de comportamiento emocional. Uno de los más útiles se basa en las respuestas de temor condicionado en las ratas, que se desarrollan cuando un estímulo inicialmente neutro es apareado repetidas veces con uno repulsivo. Con el tiempo, el animal comienza a responder al estímulo neutro con comportamientos similares a los producidos por el estímulo amenazante (esto es, aprende a fijar un significado nuevo al estímulo neutro). Algunos estudios de las partes del encéfalo involucradas en el desarrollo del temor condicionado en las ratas han comenzado a arrojar cierta luz sobre este proceso. Joseph LeDoux y col. en la New York University entrenaron ratas para asociar un tono con un shock levemente repulvivo en una pata aplicado poco después del inicio del sonido. Para evaluar las respuestas del animal, estos autores midieron la presión arterial y el tiempo durante el cual los animales estaban agachados sin moverse (comportamiento denominado "congelamiento"). Antes del entrenamiento, las ratas no reaccionaban al tono, ni cambiaba su presión arterial cuando se presentaba el tono. Sin embargo, después del entrenamiento, el inicio del tono causaba un aumento pronunciado en la presión arterial y períodos prolongados de congelamiento conductual. Utilizando este paradigma, LeDoux y col. determinaron el circuito neural que establecía la asociación entre el tono y el temor (fig. 28-5). En primer lugar, estos autores demostraron que el núcleo geniculado medial es necesario para el desarrollo de la respuesta de temor condicionado. Este resultado no es sorprendente, dado que toda la información auditiva que alcanza el encéfalo anterior viaja a través del núcleo geniculado medial del tálamo dorsal (véase cap. 12). Sin embargo, estos autores siguieron mostrando que las respuestas se producían aun cuando se seccionaban las conexiones entre el núcleo geniculado medial y la corteza auditiva, lo que dejaba sólo una proyección directa entre el geniculado medial y el grupo basal lateral de los núcleos de la amígdala. Además, si se destruía también la parte del geniculado medial que se proyecta hacia la amígdala, se abolían las respuestas de temor. La investigación ulterior del laboratorio de LeDoux estableció que las proyecciones desde el grupo central de núcleos en la amígdala hacia la formación reticular del mesencéfalo son importantes para la expresión del comportamiento de congelamiento, mientras que otras proyecciones desde este grupo hasta el hipotálamo controlan la elevación de la presión arterial.

Dado que la amígdala es un sitio en el que se puede procesar la actividad neural producida tanto por tonos como por shocks, es razonable suponer que también es el lugar donde se desarrolla el aprendizaje acerca de los estímulos que generan temor. Estos resultados, entre otros, condujeron a la hipótesis más amplia de que la amígdala participa en el establecimiento de asociaciones entre los estímulos sensitivos neutros, como un tono auditivo leve o la vista de un objeto inanimado en el medio ambiente, y otros estímulos que tienen algún valor de recompensa primaria (fig. 28-6). Las aferencias sensitivas

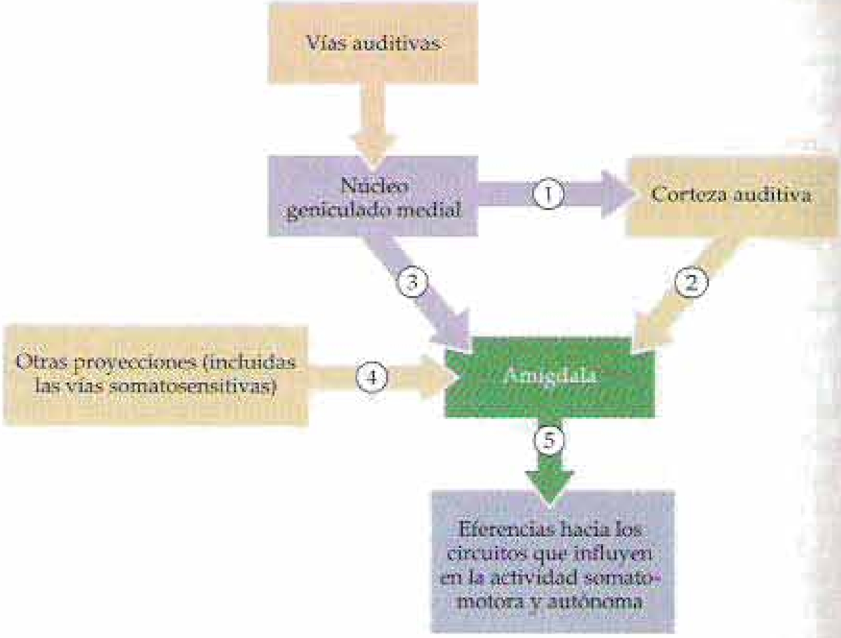

Vías auditivas
Núcleo geniculado medial
①
Corteza auditiva
③
②
Otras proyecciones (incluidas las vías somatosensitivas)
④
Amígdala
⑤
Eferencias hacia los circuitos que influyen en la actividad somatomotora y autónoma

Fig. 28-5. Vías en el encéfalo de la rata que median la asociación de los estímulos sensitivos somáticos auditivos y repulsivos. La información procesada por los centros auditivos en el tronco del encéfalo se transmite hasta la corteza auditiva a través del núcleo geniculado medial (1). La amígdala recibe información auditiva en forma indirecta a través de la corteza auditiva (2) y en forma directa desde una subdivisión del núcleo geniculado medial (3). La amígdala también recibe información sensitiva sobre otras modalidades sensitivas, incluido el dolor (4). Por lo tanto, la amígdala se encuentra en una posición para asociar diversas aferencias sensitivas, que conducen a respuestas conductuales y autónomas nuevas a los estímulos que antes estaban desprovistos de contenido emocional (5).

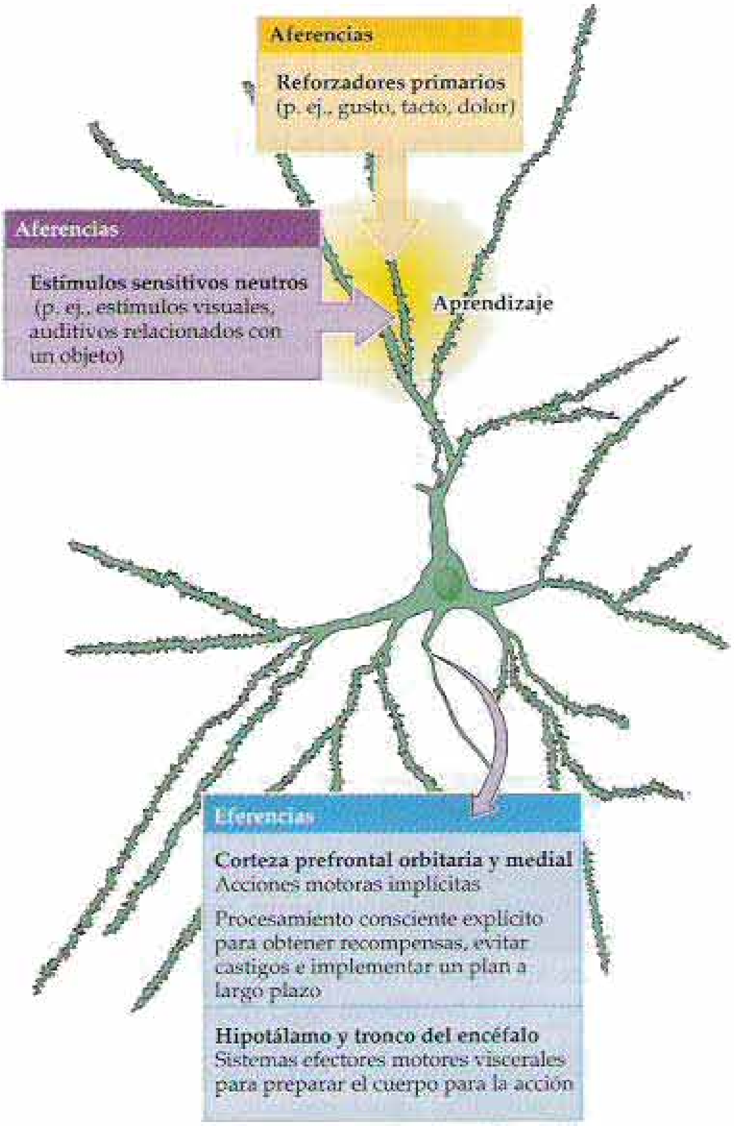

Aferencias
Reforzadores primarios
(p. ej., gusto, tacto, dolor)
Aferencias
Estímulos sensitivos neutros
(p. ej., estímulos visuales, auditivos relacionados con un objeto)
Aprendizaje
Eferencias
Corteza prefrontal orbitaria y medial
Acciones motoras implícitas
Procesamiento consciente explícito para obtener recompensas, evitar castigos e implementar un plan a largo plazo
Hipotálamo y tronco del encéfalo
Sistemas efectores motores viscerales para preparar el cuerpo para la acción

Fig. 28-6. Modelo de aprendizaje asociativo en la amígdala relevante para la función emocional. La mayoría de las aferencias sensitivas neutras se transmite hasta las neuronas principales en la amígdala por las proyecciones desde las áreas de procesamiento sensitivo de "orden superior" que representan objetos (p. ej., rostros). Si estas aferencias sensitivas despolarizan las neuronas de la amígdala al mismo tiempo que las aferencias que representan otras sensaciones con valor de recompensa primaria, se desarrolla un aprendizaje asociativo por el fortalecimiento de las conexiones sinápticas entre las aferencias antes neutras y las neuronas de la amígdala (véase cap. 24 para los mecanismos sinápticos del aprendizaje). Entonces, las eferencias de la amígdala informan a distintos centros integradores responsables de la expresión motora somática y visceral de la emoción, y de la modificación del comportamiento relevante para la búsqueda de recompensas y la evitación del castigo. (Tomado de Rolls, 1999.)

neutras pueden ser estímulos en el medio ambiente externo, estímulos comunicados centralmente a través de sistemas aferentes sensitivos especiales o estímulos internos derivados de la activación de receptores sensitivos viscerales. Entre los estímulos con valor de recompensa primaria se incluyen los estímulos sensitivos intrínsecamente reconfortantes, como la vista, el olor y el sabor del alimento, o los estímulos con valores negativos, como un gusto repulsivo, los sonidos intensos o la estimulación mecánica dolorosa. Es probable que el proceso de aprendizaje en sí sea un mecanismo similar al de Heb (véanse caps. 23 y 24) que fortalece las conexiones que transmiten la información acerca del estímulo neutro, siempre que activen las neuronas postsinápticas en la amígdala al mismo tiempo que las aferencias relativas al reforzador primario. El descubrimiento de que en la amígdala se desarrolla una potenciación a largo plazo proporciona otro apoyo a esta hipótesis. En efecto, la adquisición del temor condicionado en las ratas se bloquea por la infusión de antagonistas del NMDA en la amígdala, lo que impide la inducción de la potenciación a largo plazo. Por último, el comportamiento de los pacientes que tienen un daño selectivo en el lóbulo temporal anteromedial indica que la amígdala desempeña un papel similar en la experiencia humana del temor (recuadro D).

Relación entre neocorteza y amígdala

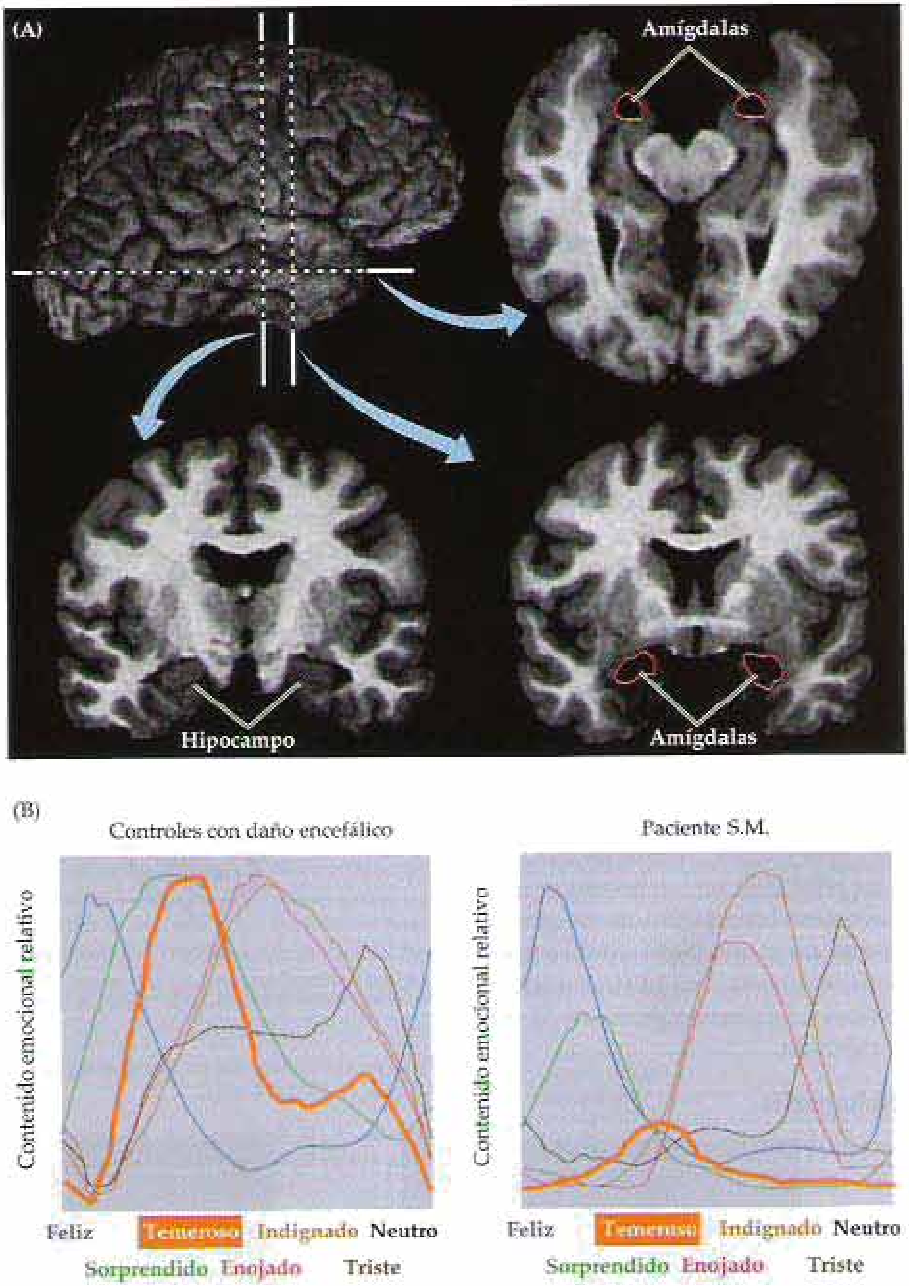
Como lo sugirieron estas observaciones sobre el sistema límbico (y la amígdala en particular), el conocimiento de la base neural de las emociones también requiere el conocimiento del papel de la corteza cerebral. En los animales como el gato, la mayoría de las respuestas conductuales está muy estereotipada. Sin embargo, en los encéfalos más complejos, la experiencia individual influye cada vez más en la determinación de las respuestas a estímulos especiales e incluso idiosincrásicos. Por lo tanto, en los seres humanos un estímulo que evoca temor o tristeza en una persona puede tener poco efecto o ninguno sobre las emociones de otra. Aunque las vías que subyacen a estas respuestas no se conocen bien, la amígdala y sus interconexiones con un conjunto de áreas neocorticales en la corteza prefrontal y el lóbulo temporal anterior, y varias estructuras subcorticales, parecen ser en especial importantes en el procesamiento de orden superior de la emoción. Además de sus conexiones con el hipotálamo y los centros del tronco del encéfalo que regulan la función motora visceral, la amígdala tiene conexiones importantes con varias áreas corticales en las caras orbitaria y medial del lóbulo frontal (véase recuadro B). Estos campos corticales asocian la información de cada modalidad sensitiva (incluida la información sobre las actividades viscerales) y por lo tanto pueden integrar distintas aferencias pertinentes a la experiencia momento a momento. Además, la amígdala se proyecta hacia el tálamo (específicamente, el núcleo mediodorsal), que se proyecta a su vez a estas mismas áreas corticales. Por último, la amígdala inerva neuronas en las porciones ventrales de los ganglios basales que reciben las proyecciones corticoestriatales principales desde las regiones de la corteza prefrontal que se cree que procesan las emociones. Si se consideran todas estas conexiones anatómicas aparentemente arcanas, la amígdala surge como un punto nodal en una red que interconecta las regiones encefálicas corticales (y subcorticales) involucradas en el procesamiento de las emociones.

Las pruebas clínicas referidas a la importancia de este circuito vinculado a través de la amígdala provinieron de estudios por imágenes funcionales de pacientes que sufren depresión (recuadro E), en los que este conjunto de estructuras interrelacionadas del encéfalo anterior muestra patrones anómalos de flujo sanguíneo cerebral, en especial en el hemisferio izquierdo. En forma más general, es probable que la amígdala y sus conexiones con la corteza frontal y los ganglios basales influyan en la selección y la iniciación de los comportamientos dirigidos a obtener recompensas y evitar los castigos (recuerde que el proceso de selección de programas motores y de iniciación es una función importante de los circuitos de los ganglios basales; véase cap. 17). Las porciones de la corteza frontal interconectadas con la amígdala también están involucradas en la organización y la planificación de comportamientos futuros; por lo tanto, la amígdala puede proporcionar aferencias emocionales para deliberaciones manifiestas (o encubiertas) de este tipo (véase la sección ulterior "Emoción, razón y comportamiento social").

Por último, es probable que las interacciones entre la amígdala, la neocorteza y los circuitos subcorticales relacionados expliquen lo que es tal vez el aspecto más enigmático de la experiencia emocional: los "sentimientos" al-

Recuadro D

El miedo y la amígdala humana: estudio de un caso



A. RM que muestra la extensión del daño encefálico en la paciente S.M.; obsérvese la destrucción bilateral de la amígdala y la preservación del hipocampo. **B.** Los pacientes con daño encefálico fuera del lóbulo temporal anteromedial y la paciente S.M. evaluaron el contenido emocional de una serie de expresiones faciales. Cada línea coloreada representa la intensidad de las emociones analizadas en la cara. S.M. reconoció la felicidad, la sorpresa, el enojo, la repugnancia, la tristeza y las cualidades neutras en las expresiones faciales de modo similar a como lo hicieron los controles. Sin embargo, no pudo reconocer el miedo (líneas naranjas). (A, cortesía de R. Adolphs.)

Algunos estudios de condicionamiento por miedo en roedores demostraron que la amígdala desempeña un papel fundamental en la asociación de un tono auditivo inocuo con una sensación mecánica repulsiva. ¿Este hallazgo implica que la amígdala enel ser humano participa de modo similar en la experiencia de temor y la expresión del comportamiento temeroso? Algunos informes recientes obtenidos de una paciente poco común apoyan la idea de que en efecto la amígdala es un centro encefálico clave para la experiencia de miedo.

La paciente (S.M.) sufre de un trastorno autosómico recesivo raro denominado enfermedad de Urbach-Wiethe, que produce la calcificación y la atrofia bilateral de los lóbulos temporales anteromediales. En consecuencia, en S.M. ambas amígdalas están extensamente dañadas, con poca o ninguna lesión detectable en la formación del hipocampo o la corteza temporal cercana (fig. A). La paciente no presenta deterioro motor ni sensitivo, y no se aprecian déficit en inteligencia, memoria ni en la función del lenguaje. Sin embargo, cuando se le solicita que evalúe la intensidad de la emoción en una serie de fotografías de expresiones faciales, no puede reconocer la emoción de miedo (fig. B). En efecto, las evaluaciones que realizó S.M. del contenido emocional en las expresiones faciales de miedo estaban varias desviaciones estándar por debajo de las evaluaciones de los pacientes control que habían sufrido una lesión encefálica por fuera del lóbulo temporal anteromedial.

A continuación, los investigadores solicitaron a S.M. (y a los pacientes control con daño encefálico) que dibujaran expresiones faciales de memoria, del mismo conjunto de emociones. Aunque los individuos obviamente difirieron en sus capacidades artísticas y

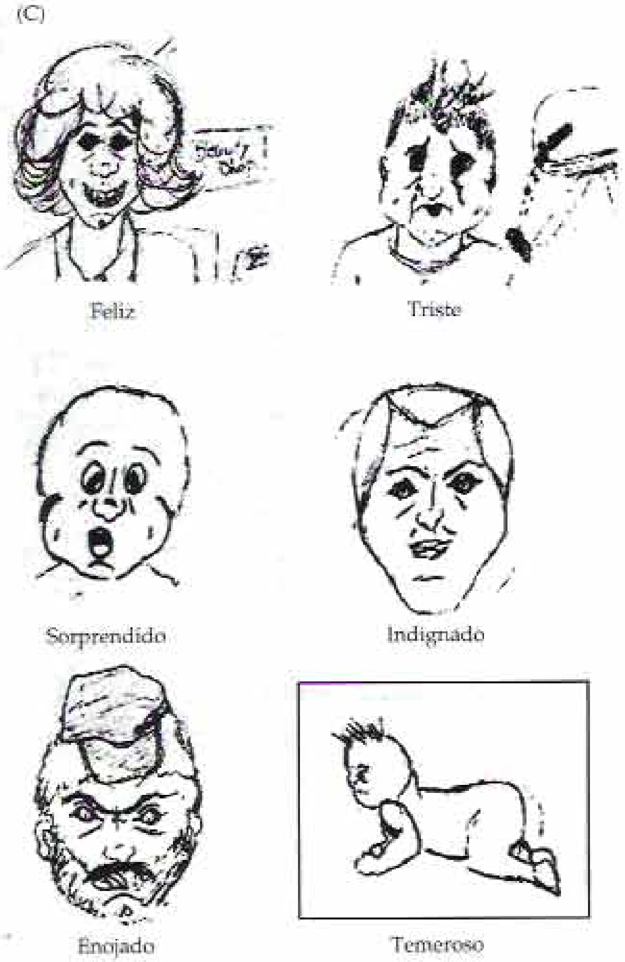
(continúa)

Recuadro D *(cont.)*

El miedo y la amígdala humana: estudio de un caso

en el detalle de sus dibujos, S.M. (que tiene cierta experiencia artística) produjo dibujos habilidosos de todas las emociones, salvo del miedo (fig. C). Al principio, ella no podía producir un bosquejo de una expresión de miedo y, cuando era instigada a hacerlo, explicaba que "no sabía cómo se veía un rostro temeroso". Después de varios intentos fallidos, produjo el dibujo de una figura encogida con el pelo erizado en un extremo, evidentemente porque conocía estos clichés acerca de la expresión de miedo. En resumen, S.M. tiene un concepto seriamente limitado del miedo y, en consecuencia, no reconoce la emoción de miedo en las expresiones faciales. Algunos estudios realizados en otros individuos con destrucción bilateral de la amígdala concuerdan con este relato. Como podría esperarse, la deficiencia de S.M. también limita su capacidad para experimentar miedo en situaciones en las cuales esta emoción es apropiada.

A pesar de la frase "no sienta miedo", vivir verdaderamente sin miedo es estar privado de un mecanismo neural fundamental que facilita un comportamiento social apropiado, ayuda a tomar decisiones ventajosas en circunstancias críticas y, finalmente, promueve la supervivencia.



C. Dibujos realizados por S.M. cuando se le solicitó que dibujara expresiones faciales de emoción.

Bibliografía

Adolphs, R., D. Tranel, H. Damasio y A. R. Damasio (1995) Fear and the human amygdala. J. Neurosci. 15: 5879-5891.

Bechara, A., H. Damasio, A. R. Damasio y G. P. Lee (1999) Differential contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. J. Neurosci. 19: 5473-5481.

tamente subjetivos que acompañan a la mayoría de los estados emocionales. Si bien no se conoce la neurobiología de esta experiencia, es razonable aceptar que los sentimientos emocionales surgen como consecuencia de una capacidad cognitiva más general para la autoconciencia. En esta concepción, los sentimientos implican tanto la experiencia consciente inmediata del procesamiento emocional implícito (que se origina en el circuito amígdala-neocorteza) como el procesamiento explícito del pensamiento de base semántica

Recuadro E

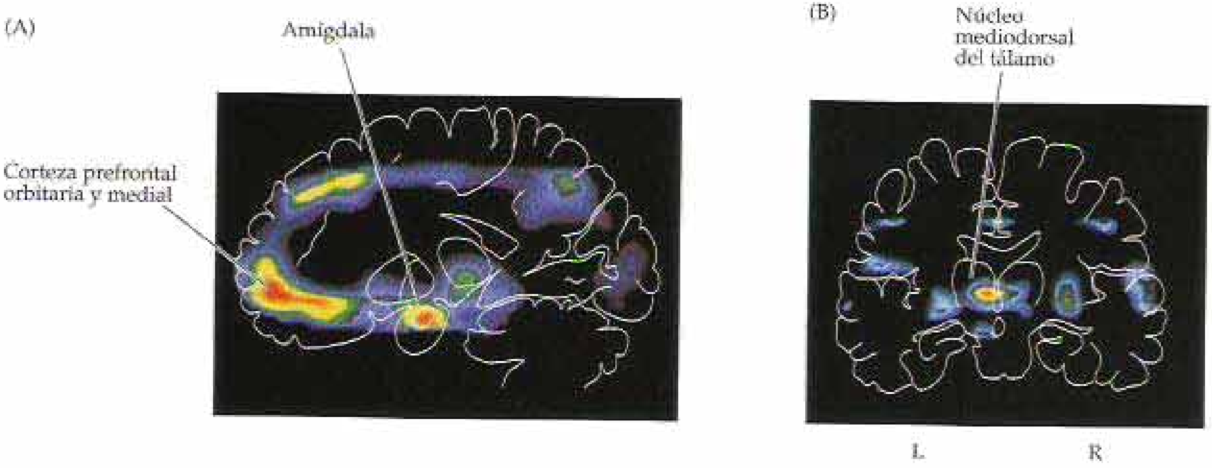
Trastornos afectivos

Si bien en casi todos los problemas psiquiátricos se presenta cierto grado de alteración emocional, en los trastornos afectivos (del estado de ánimo) la esencia de la enfermedad es una regulación anómala de los sentimientos de tristeza y felicidad. Las más graves de estas afecciones son la depresión mayor y la depresión maníaca. (La depresión mayor también se denomina "trastorno bipolar", dado que estos pacientes experimentan episodios alternantes de depresión y euforia.) La depresión, el más frecuente de los trastornos psiquiátricos importantes, tiene una incidencia vital del 10-25% en las mujeres y del 5-12% en los hombres. A los fines clínicos, la depresión (para distinguirla del duelo o la infelicidad neurótica) se define por un conjunto de criterios estándar. Además de una sensación anormal de tristeza, desesperación y sentimientos desoladores acerca del futuro (depresión en sí), estos criterios involucran una alteración de la alimentación y el control del peso; un sueño alterado (insomnio o hipersomnia), escasa concentración, culpa inapropiada y una disminución del interés sexual. La cualidad personalmente abrumadora de la depresión mayor ha sido descrita de modo convincente por pacientes/autores como William Styron y por psicólogos afectados, entre ellos, Kay Jamison. No obstante el sentido profundo de desesperación del paciente deprimido nunca ha sido expresado mejor que por Abraham Lincoln, quien durante un período de depresión escribió:

> Soy actualmente el más miserable de los hombres vivos. Si lo que siento se distribuyera por igual a toda la familia humana, no existiría un solo rostro alegre sobre la Tierra. No sé si alguna vez estaré mejor, tengo el horrible presentimiento de que jamás lo estaré. No puedo seguir viviendo así. Creo que debo morir o mejorar.

Efectivamente, alrededor del 50% de los suicidios en los Estados Unidos se debe a la depresión clínica.

No hace muchas décadas, la depresión y la manía se consideraban trastornos que surgían de las circunstancias o la incapacidad neurótica para afrontar los problemas. En la actualidad se acepta universalmente que estos trastornos son alteraciones neurobiológicas. Entre las líneas de evidencia más fuertes para este consenso están los estudios de la herencia de estos trastornos. Por ejemplo, la concordancia de los trastornos afectivos es alta en gemelos monocigóticos en comparación con los dicigóticos. También se ha vuelto posible estudiar la actividad encefálica de los pacientes que sufren trastornos afectivos mediante imágenes encefálicas no invasivas (véase fig.). Por lo menos en un trastorno, la depresión unipolar, los patrones anormales de flujo sanguíneo son evidentes en el circuito "triangular" que interconecta la amígdala, el núcleo mediodorsal del tálamo, y la corteza prefrontal orbitaria y medial (véase recuadro B). Es de particular interés la correlación importante del flujo sanguíneo


(A)
Amígdala
Corteza prefrontal orbitaria y medial
(B)
Núcleo mediodorsal del tálamo
L
R

Áreas de aumento del flujo sanguíneo en la amígdala izquierda, la corteza prefrontal orbitaria y medial (**A**) y en una localización en el tálamo medial izquierdo consistente con el núcleo mediodorsal (**B**) de una muestra de pacientes con diagnóstico de depresión clínica unipolar. Los colores "calientes" indican aumentos estadísticamente significativos en el flujo sanguíneo, comparados con una muestra de individuos no depresivos. (Tomado de Drevets y Raichle, 1994.)

(continúa)

Recuadro E *(cont.)*

Trastornos afectivos

anormal en la amígdala y la gravedad clínica de la depresión, así como la observación de que el patrón de flujo sanguíneo anómalo en la corteza prefrontal retorna a la normalidad cuando cede la depresión.

A pesar de las pruebas que confirman la predisposición genética y el conocimiento creciente de las áreas encefálicas afectadas, la causa de estos trastornos aún se desconoce. La eficacia de la gran cantidad de fármacos que influyen en la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica implica con firmeza la base del/de los trastorno/s es finalmente neuroquímica (véase fig. 6-12 para los aspectos generales de las proyecciones de estos sistemas neurales). La mayoría de los pacientes (alrededor del 70%) puede tratarse con eficacia con uno de estos fármacos (incluidos los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Los más exitosos son los fármacos que bloquean selectivamente la captación de serotonina sin afectar la captación de otros neurotransmisores; estos agentes se conocen comúnmente como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS. Tres de estos inhibidores, fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®) y paroxetina (Paxil®), son especialmente eficaces para el tratamiento de la depresión y tienen pocos de los efectos colaterales de los fármacos más antiguos y menos específicos. Tal vez, el mejor indicador del éxito de estos fármacos fue su amplia aceptación: aunque los primeros ISRS se aprobaron para su uso clínico sólo a fines de la década de 1980, actualmente constituyen algunos de los fármacos más prescriptos.

La mayoría de los pacientes depresivos que utilizan fármacos como los ISRS informaron que llevan una vida más plena, que tienen mucha más energía y están más organizados. Sobre la base de esta información, estos fármacos a veces se emplean no sólo para combatir la depresión sino también para "tratar" a los individuos que tienen un trastorno psiquiátrico no definible. Este abuso plantea cuestiones sociales importantes; similares a las planteadas por Aldous Huxley en su novela de 1932, donde el fármaco mítico "Soma" se administraba de rutina a los habitantes del imaginario *Un mundo feliz* para mantenerlos contentos y dóciles. Probablemente haya un terreno intermedio entre el sufrimiento y la tranquilidad excesivos.

Bibliografía

Breggin, P. R. (1994) *Talking Back to Prozac: What Doctors Won't Tell You about Today's most Controversial Drug*. New York: St. Martin's Press.

Drevets, W. C. y M. E. Raichle (1994) PET imaging studies of human emotional disorders. En *The Cognitive Neurosciences*, M. S. Gazzaniga (dir.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 1153-1164.

Freeman, P. S., D. R. Wilson y F. S. Sierles (1993) Psycopathology. En *Behavior Science for Medical Students*, F. S. Sierles (dir.). Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 239-277.

Greenberg, P. E., L. E. Stiglin, S. N. Finkelstein y E. R. Berndt (1993) The economic burden of depression in 1990. J. Clin. Psychiatry 54: 405-424.

Jamison, K. R. (1995) *An Unquiet Mind*. New York: Alfred A. Knopf.

Jefferson, J. W. y J. H. Griest (1994) Mood disorders. En *Textbook of Psychiatry*, J. A. Talbott, R. E. Hales y S. C. Yudofsky (dirs.). Washington: American Psychiatric Press, pp. 465-494.

Robins, E. (1981) *The Final Months: A Study of the Lives of 134 Persons Who Commited Suicide*. New York: Oxford University Press.

Styron, W. (1990) *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House.

Wong, D. T. y F. P. Bymaster (1995) Development of antidepressant drugs: Fluoxetin (Prozac®) and other selective serotonin uptake inhibitors. Adv. Exp. Med. Biol. 363: 77-95.

Wong D. T., F. P. Bymaster y A. Engleman (1995) Prozac® (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. Life Sci. 57(5): 411-441.

Wurztel, E. (1994). *Prozac Nation: Young and Depressed in America*. Boston: Houghton-Mifflin.

(que se origina en los circuitos del hipocampo-neocorteza; véase cap. 30). Por lo tanto, es posible concebir los sentimientos como el producto de una memoria de trabajo emocional que sostiene la actividad neural relacionada con el procesamiento de estos distintos elementos de la experiencia emocional. Dada la evidencia de las funciones de la memoria de trabajo en la corteza prefrontal (véase cap. 25), es probable que esta porción del lóbulo frontal –especialmente el sector orbitario y medial– sea el sustrato neural donde se mantengan estas asociaciones en el conocimiento consciente (fig. 28-7).

Lateralización cortical de las funciones emocionales

Dado que las asimetrías funcionales de los procesos corticales complejos son frecuentes (véanse caps. 25 y 26), no debe sorprender que los dos hemisferios tengan contribuciones diferentes al gobierno de la emoción.

La emocionalidad está lateralizada en los hemisferios cerebrales por lo menos de dos formas. Primero, como se explicó en el capítulo 26, el hemisferio derecho es especialmente importante para la expresión y la comprensión de los aspectos afectivos de la palabra. Así, los pacientes con daño en las porciones suprasilvianas de los lóbulos frontal posterior y parietal anterior del lado derecho pueden perder la capacidad para expresar la emoción por la modulación de sus patrones de palabra (recuérdese que esta pérdida de la expresión emocional se denomina *aprosodia*, y que lesiones similares del hemisferio izquierdo darían origen a una afasia de Broca). Los pacientes que muestran aprosodia tienden a hablar con una voz monótona, sin importar las circunstancias o el significado de lo que digan. Por ejemplo, uno de estos pacientes, una maestra, ya no podía mantener la disciplina en el aula porque sus alumnos (e incluso sus propios hijos) no podían entender cuándo estaba enojada o molesta, debía recurrir a agregar frases como "Estoy enojada y realmente quiero estarlo" para indicar la importancia emocional de lo que decía. La esposa de otro paciente sentía que su esposo ya no la quería porque sus palabras carecían de alegría o afecto. Si bien estos pacientes no pueden expresar la emoción al hablar, sus sentimientos emocionales son normales.

Una segunda forma de procesamiento hemisférico asimétrico de la emocionalidad se vincula con el estado de ánimo. Tanto los estudios clínicos como los experimentales indican que el hemisferio izquierdo participa más con las que se pueden considerar emociones positivas, mientras que el derecho está más vinculado con las negativas. Por ejemplo, la incidencia y la gravedad de la depresión (véase recuadro E) es significativamente más alta en los pacientes con lesiones del hemisferio anterior izquierdo en comparación con cualquier otra localización. Por el contrario, los pacientes que presentan le-

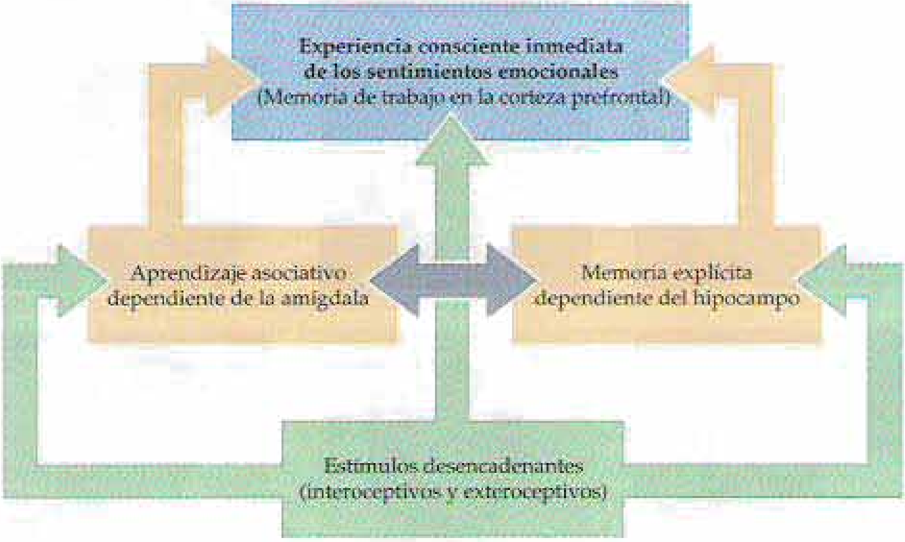

Experiencia consciente inmediata
de los sentimientos emocionales
(Memoria de trabajo en la corteza prefrontal)
Aprendizaje asociativo
dependiente de la amígdala
Memoria explícita
dependiente del hipocampo
Estímulos desencadenantes
(interoceptivos y exteroceptivos)

Fig. 28-7. Modelo neural para la conciencia de los sentimientos emocionales. Los sentimientos altamente subjetivos asociados con la experiencia emocional presumiblemente se originan en los sistemas neurales de la corteza prefrontal que producen la conciencia del procesamiento emocional. (Tomado de LeDoux, 2000.)

siones en el hemisferio anterior derecho a menudo se describen como extraordinariamente alegres. Estas observaciones sugieren que las lesiones en el hemisferio izquierdo conducen a una pérdida relativa de sentimientos positivos, lo que facilita la depresión, mientras que las lesiones del hemisferio derecho conducen a una pérdida de sentimientos negativos, lo que lleva a un optimismo inapropiado.

La asimetría hemisférica relacionada con la emoción también es evidente en los individuos normales. Por ejemplo, algunos experimentos de audición que introducen sonido en un oído o en el otro indican una superioridad del hemisferio izquierdo para detectar los matices emocionales de la palabra. Más aun, cuando se presentan específicamente expresiones faciales al hemicampo visual derecho o izquierdo, las emociones mostradas se identifican más fácilmente y con mayor precisión a partir de la información en el hemicampo izquierdo (o sea, el hemicampo percibido por el hemisferio derecho; véanse caps. 11 y 26). Por último, en algunos estudios cinemáticos de expresiones faciales se observó que la mayoría de los individuos expresa las emociones más rápidamente y de forma más completa con la musculatura facial izquierda que con la derecha (recuérdese que la mitad inferior izquierda del rostro está controlada por el hemisferio derecho y al revés) (fig. 28-8). Tomadas en conjunto, estas pruebas concuerdan con la idea de que el hemisferio derecho está más íntimamente vinculado con la percepción y la expresión de las emociones que el hemisferio izquierdo. Sin embargo, es importante recordar que, como sucede en el caso de otros comportamientos lateralizados (p. ej., el lenguaje), ambos hemisferios participan en el procesamiento de la emoción.

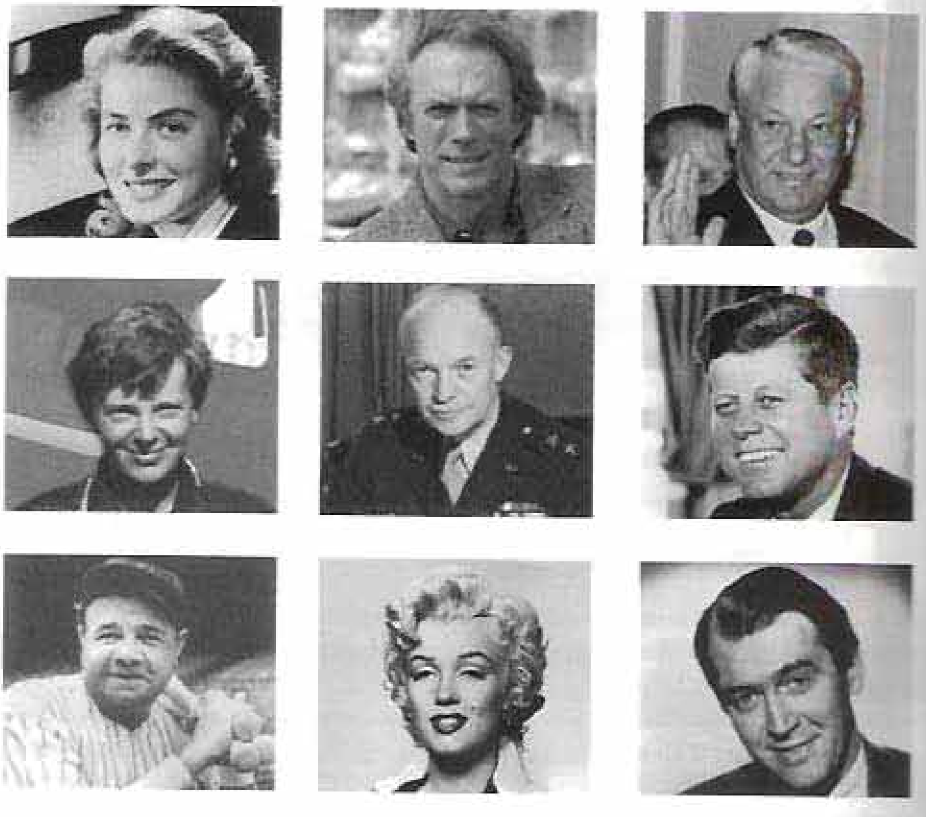


Fig. 27-8. Sonrisas asimétricas en algunos rostros famosos. Algunos estudios de individuos normales muestran que las expresiones faciales a menudo son expresadas de manera más rápida y plena por la musculatura facial izquierda en comparación con la derecha, como lo sugiere el examen de estos ejemplos (trate de cubrir un lado de los rostros y luego el otro). Dado que la mitad inferior izquierda del rostro está gobernada por el hemisferio derecho, algunos psicólogos sugirieron que la mayoría de los seres humanos tiene un "rostro izquierdo" en el mismo sentido general que se afirma que la mayoría de nosotros es diestro. (Tomado de Moscovitch y Olds, 1982; imágenes de Microsoft® Encarta Enciclopedia 98.)

Emoción, razón y conducta social

La experiencia de la emoción –incluso en un nivel subconsciente– tiene una influencia poderosa sobre otras funciones encefálicas complejas, incluidas las facultades neurales responsables de tomar decisiones racionales y los juicios interpersonales que guían el comportamiento social. Las pruebas para esta afirmación provienen principalmente de los estudios de pacientes con daño en partes de la corteza prefrontal orbitaria y medial, así como sujetos con lesión o enfermedad que afecta la amígdala (véase recuadro D). Estos individuos a menudo tienen deterioro del procesamiento emocional, sobre todo de las emociones generadas por situaciones personales y sociales complejas, y presentan dificultad para tomar decisiones ventajosas (véase también cap. 25). A este cuerpo de pruebas se agregan los resultados de los estudios por imágenes encefálicas en individuos normales en los que los investigadores mapearon las estructuras encefálicas que participan en las apreciaciones emocionales y sociales necesarias.

Antonio Damasio y col. de la University of Iowa sugirieron que esta toma de decisiones implica la evaluación rápida de un conjunto de resultados posibles en relación con las consecuencias futuras asociadas con cada curso de acción. Parece convincente que la generación de imágenes mentales conscientes o subconscientes que representan las consecuencias de cada contingencia desencadene estados emocionales que involucran las alteraciones de la función motora somática y visceral, o la activación de representaciones neurales de esta actividad. Aunque William James propuso que "tenemos miedo porque temblamos", Damasio y col. sugieren una representación indirecta de la acción motora y la retroalimentación sensitiva en los circuitos neurales de los lóbulos frontal y parietal. Según Damasio estos estados indirectos son los que brindan a las representaciones mentales de las contigencias el valor emocional que ayuda a un individuo a identificar resultados favorables o desfavorables.

En algunos estudios experimentales de condicionamiento al temor se ha relacionado este papel de la amígdala en la asociación de los estímulos sensitivos con las consecuencias aversivas. Por ejemplo, el paciente descrito en el recuadro D mostró un deterioro de la capacidad para reconocer y experimentar temor, junto con el deterioro de la toma de decisiones racionales. Pruebas similares de las influencias emocionales sobre la toma de decisiones también provinieron de estudios de pacientes con lesiones en la corteza prefrontal orbitaria y medial. Estas observaciones clínicas sugieren que la amígdala y la corteza prefrontal, así como sus conexiones estriatales y talámicas, no solo están involucradas en el procesamiento de las emociones, sino que también participan en el procesamiento neural complejo responsable del pensamiento racional. Estas mismas redes neurales participan en los estímulos sensitivos (p. ej., expresiones faciales) que transmiten señales importantes relativas a la evaluación de las circunstancias y las convenciones sociales. Por lo tanto, cuando se juzga la confiabilidad de los rostros humanos –una tarea de importancia considerable para las relaciones interpersonales exitosas– aumenta específicamente la actividad neural en la amígdala, sobre todo si el rostro en cuestión se juzga de poca confianza (fig. 28-9). Entonces, no sorprende que los individuos con daño bilateral en la amígdala difieran de los controles en sus apreciaciones de la confiabilidad; en realidad, los individuos con este deterioro a menudo muestran un comportamiento inapropiadamente amistoso hacia los extraños en situaciones sociales de la vida real. Estas pruebas agregan mayor peso a la idea de que el procesamiento de las emociones es fundamental para un rendimiento competente en una amplia variedad de funciones encefálicas complejas.

Resumen

La palabra "emoción" cubre una amplia gama de estados que tienen en común la asociación de las respuestas motoras viscerales, el comportamiento somático y sentimientos subjetivos poderosos. Las respuestas motoras viscerales están mediadas por el sistema nervioso motor visceral, regulado a su vez por las aferencias de muchas otras partes del encéfalo. La organización del comportamiento motor somático asociado con la emoción está gobernada por

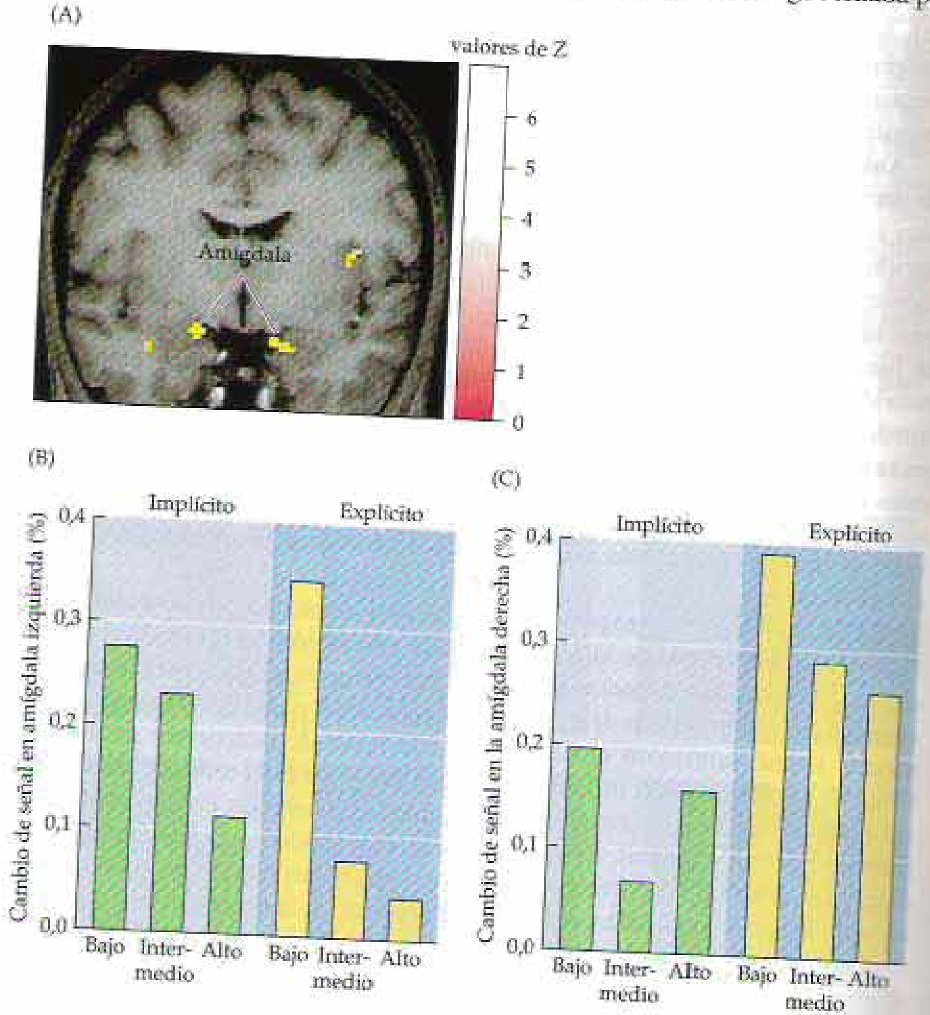


Fig. 28-9. Activación de la amígdala durante los juicios de confiabilidad. **A.** La RM funcional muestra un aumento de la activación neural bilateral en la amígdala cuando los individuos normales evalúan la confiabilidad de los rostros humanos; la actividad también está aumentada en la corteza insular derecha. **B, C.** El grado de activación es máximo cuando los individuos evalúan rostros que son considerados poco confiables. (Bajo, intermedio y alto indican valoraciones de la confiabilidad; bajo = poco confiable.) Se observó el mismo efecto cuando se instruyó a los individuos para que evaluaran la confiabilidad de los rostros (condición explícita) o si los rostros eran de estudiantes de la secundaria o la universidad (condición implícita). (Tomado de Winston y col., 2002; A, cortesía de J. Winston.)

circuitos en el sistema límbico, incluido el hipotálamo, la amígdala y varias regiones de la corteza cerebral. Si bien se sabe mucho acerca de la neuroanatomía y la química de transmisores de las diferentes partes del sistema límbico, aún es escasa la información acerca de cómo el circuito complejo media los estados emocionales específicos. Asimismo, los neuropsicólogos, los neurólogos y los psiquiatras sólo ahora comienzan a apreciar el papel importante del procesamiento emocional en otras funciones encefálicas complejas, como la toma de decisiones y el comportamiento social. Otras distintas pruebas indican que los dos hemisferios están especializados de manera diferente para gobernar la emoción, y el hemisferio derecho es el más importante a este respecto. La prevalencia y la significación social de las emociones humanas y sus trastornos aseguran que la neurobiología de la emoción será un tema cada vez más importante en la neurociencia moderna.

Lecturas adicionales

Revisiones

Adolphs, R. (2003) Cognitive neuroscience of human social behavior. Nature Rev. Neurosci. 4: 165-178.

Appleton, J. P. (1993) The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. Trends Neurosci. 16: 328-333.

Campbell, R. (1986) Asymmetries of facial action: Some facts and fancies of normal face movement. En *The Neuropsychology of Face Perception and Facial Expression*, R. Bruyer (ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp. 247-267.

Davis, M. (1992) The role of the amygdala in fear and anxiety. Annu. Rev. Neurosci. 15: 353-375.

LeDoux, J. E. (1987) Emotion. En *Handbook of Physiology*, sección 1, *The Nervous System*, vol. 5. F. Blum, S. R. Geiger, y V. B. Mountcastle (eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 419-459.

Smith, O. A. y J. L. Devito (1984) Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. Annu. Rev. Neurosci. 7: 43-65.

Artículos originales importantes

Bard, P. (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. Am. J. Physiol. 84: 490-515.

Downer, J. L. De C. (1961) Changes in visual agnostic functions and emotional behaviour following unilateral temporal pole damage in the "split-brain" monkey. Nature 191: 50-51.

Ekman, P., R. W. Levenson y W. V. Friesen (1983) Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. Science 221: 1208-1210.

Klüver, H. y P. C. Bucy (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Arch. Neurol. Psychiat. 42: 979-1000.

MacClean, P. D. (1964) Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. En *Basic Readings in Neuropsychology*, R. L. Isaacson (ed.). New York: Harper & Row, Inc., pp. 181-211.

Papez, J. W. (1937) A proposed mechanism of emotion. Arch. Neurol. Psychiat. 38: 725-743.

Ross, E. D. y M.-M. Mesulam (1979) Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. Arch. Neurol. 36: 144-148.

Libros

Appleton, J. P. (ed.) (1992) *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.

Corballis, M. C. (1991) *The Lopsided Ape: Evolution of the Generative Mind*. New York: Oxford University Press.

Damasio, A. R. (1994) *Descartes Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Avon Books.

Darwin, C. (1890) *The Expression of Emotion in Man and Animals*, 2ª ed. En *The Works of Charles Darwin*, vol. 23, 1989. London: William Pickering.

Hellige, J. P. (1993) *Hemispheric Asymmetry: What's Right and What's Left*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

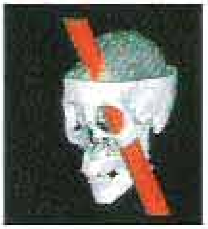
Holstege, G., R. Bandler y C. B. Saper (eds.) (1996) *Progress in Brain Research*, vol. 107. Amsterdam: Elsevier.

James, W. (1890) *The Principles of Psychology*, vols. 1 y 2. New York: Dover Publications (1950).

LeDoux, J. (1998) *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon and Schuster.

Rolls, E. T. (1999) *The Brain and Emotion*. Oxford: Oxford University Press.

Capítulo 29



Sexo, sexualidad y encéfalo

Aspectos generales

"Viva la diferencia". "¿No es igual a un hombre (a una mujer)?" "Se encuentra en el cromosoma Y". Estas expresiones indican placer (o malestar) por las diferencias sexuales fenotípicas: cómo se ven y se comportan mujeres y hombres. Las diferencias relacionadas con el sexo en la expresión fenotípica del genotipo se denominan dimorfismos sexuales. Aunque algunas de las distinciones conductuales involucradas pueden estar arraigadas en las normas culturales o sociales, los dimorfismos sexuales se originan fundamentalmente porque los encéfalos de hembras y machos en algunos aspectos son diferentes. En la rata (animal en el que se realizó la mayor parte del trabajo experimental) varias estructuras encefálicas de hembras y machos difieren claramente en la cantidad, el tamaño y la conectividad de sus neuronas componentes. En los seres humanos y otros primates, las diferencias estructurales son menos evidentes pero están presentes. Tanto en las ratas como en los seres humanos las estructuras encefálicas sexualmente dimorfas tienden a agruparse alrededor del tercer ventrículo en el hipotálamo anterior y constituyen una parte integral del sistema que gobierna el comportamiento motor visceral. Se aprecian otros dimorfismos sexuales en las estructuras corticales cerebrales, lo que implica diferencias en el comportamiento regulador más complejo y otros comportamientos. El desarrollo de estas diferencias estructurales depende fundamentalmente del efecto temprano de las hormonas esteroideas gonadales sobre los circuitos encefálicos maduros, influencia que parece continuar en cierta medida durante toda la vida. Las consecuencias funcionales de los dimorfismos sexuales en los roedores comienzan a conocerse bien. En los seres humanos la significación de estas diferencias es menos clara; no obstante, proporcionan la base neural de una amplia variedad de comportamientos sexuales humanos.

Conducta sexualmente dimorfa

Muchos comportamientos animales difieren entre los sexos y, por lo tanto, se denominan **sexualmente dimorfos** (*dimorfo* significa que tiene dos formas). Sin embargo, los comportamientos dimorfos y sus sustratos neurales a menudo se superponen. Los comportamientos de apareamiento en los roedores machos y hembras, por ejemplo, dependen del contexto social y la historia vital, así como de las hormonas y las estructuras encefálicas que las producen.

Algunos comportamientos sexualmente dimorfos forman parte simplemente del repertorio reproductivo, mientras que otros se asocian con las funciones cognitivas. Un ejemplo de comportamiento sexualmente dimorfo relacionado con la reproducción se aprecia en las aves canoras. En muchas especies, el macho produce un canto complejo, pero la hembra no lo hace. El canto se origina en la actividad de núcleos encefálicos específicos; según se describe en el capítulo 23, estos núcleos son mucho más grandes en los machos. El tamaño de los núcleos del control del canto aumenta en las hembras tratadas con testosterona o estradiol durante el desarrollo, y estas hembras "masculinizadas" cantan. Los roedores también muestran comportamientos sexualmente dimorfos asociados con la reproducción. Entre los ejemplos se incluyen la preparación de los genitales para el acto sexual y una posición estereotipada adoptada durante el coito (en los casos típicos *lordosis* para las hembras y *montada* para los machos).

Así como el cortejo y las conductas asociadas con el acto sexual pueden ser dimorfas, otras conductas reproductivas más complejas como la construcción de nidos, el cuidado de las crías, la búsqueda de alimento, el amamantamiento, etc., pueden adoptar diferentes formas en hembras y machos. En los seres humanos, los diferentes comportamientos de hombres y mujeres pueden ser mucho más sutiles, y comprenden la identidad sexual, la elección de una pareja sexual y los comportamientos que no se relacionan directamente con la función sexual o reproductiva, como el pensamiento espacial y el uso del lenguaje.

En los seres humanos, como en otros animales, la gama completa de estas diferencias conductuales se basa necesariamente en los detalles del circuito neural subyacente. En consecuencia, los neurobiólogos buscaron durante mucho tiempo las diferencias entre el encéfalo de las hembras y el de los machos que podrían explicar el comportamiento sexualmente dimorfo. Como se describe más adelante, encontramos muchos ejemplos. Las diferencias en el sistema nervioso, al igual que las diferencias conductuales que originan, también se llamaron sexualmente dimorfas. Sin embargo, debemos tener en mente que si bien las diferencias encefálicas y conductuales en las aves canoras o los roedores a menudo asumen dos formas distintas, en los seres humanos estas diferencias suelen variar a lo largo de una serie continua.

¿Qué es el sexo?

Es muy evidente que el comportamiento sexual humano es menos estereotipado que el de los roedores. Al igual que la memoria, el lenguaje, el sueño y otras funciones encefálicas superiores, de ninguna forma es sencillo organizar o incluso categorizar el comportamiento sexual (sobre todo cuando se consideran estas características neurobiológicas).

En líneas generales, el concepto de sexo puede subdividirse en tres categorías: sexo cromosómico, sexo fenotípico e identificación de género. El **sexo cromosómico** se refiere específicamente a los cromosomas sexuales de un individuo. La mayoría de los seres humanos tiene dos cromosomas X o un cromosoma X y otro Y; XX es una mujer genotípica y XY es un hombre genotípico. El **sexo fenotípico** se refiere al sexo de un individuo determinado por sus genitales internos y externos, la expresión de los caracteres sexuales secundarios y su comportamiento. En los casos prototípicos, durante el desarrollo el genotipo XX conduce a un individuo con ovarios, oviductos, útero, cuello uterino, clítoris, labios genitales y vagina; esto es, una hembra fenotípica. El genotipo XY conduce a una persona con testículos, epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales, pene y escroto –un macho fenotípico– (recuadro A).

La **identificación de género**, término que se utiliza cada vez con más frecuencia, se refiere a la percepción subjetiva que tienen las personas de su sexo y de su orientación sexual, lo que es más difícil de definir que el sexo cromosómico o fenotípico. También resulta evidente que algunas personas consideren que la identificación de género es una construcción política y social. Sin embargo, a los fines actuales, la identificación de género implica la autovaloración de acuerdo con rasgos asociados más a menudo con un sexo o el otro (denominados rasgos de género), que están influidos por las expectativas sociales y las normas culturales, y por la biología. La orientación sexual también implica la autovaloración en el contexto de la cultura. Para comprender la neurobiología del sexo, es útil pensar en el sexo cromosómico como en su mayor parte inmutable; el sexo fenotípico es modificable por los procesos del desarrollo, los tratamientos hormonales o la cirugía, y la identificación de género como una construcción social y cultural más compleja que un individuo puede aceptar o no.

Indudablemente, el sexo cromosómico, el sexo fenotípico y la identificación de género no siempre están alineados. Variaciones genéticas en la alineación pueden desafiar las definiciones habituales de mujer y hombre, y en los individuos afectados pueden conducir a conflictos psicosociales, disfunción sexual y otros problemas. Entre estas variaciones se incluyen los individuos que son cromosómicamente XO (síndrome de Turner), XXY (síndrome de Klinefelter) y XYY, y cada uno de estos genotipos tiene un fenotipo particular. Otras variaciones implican mutaciones en los genes que codifican los receptores hormonales o las hormonas en sí. Por ejemplo, en algunos individuos XX, un trastorno metabólico denominado **hiperplasia suprarrenal congénita** conduce a glándulas suprarrenales hiperactivas durante la maduración, lo que lleva a niveles anormalmente elevados de andrógenos circulantes y por ende (junto con un desequilibrio salino importante), a un fenotipo sexual ambiguo. Además de tener un clítoris grande y labios genitales fusionados al nacimiento, las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita a menudo cuando son niñas muestran rasgos conductuales que suelen asociarse con los de los varones, y cuando son adultas es más probable que formen relaciones homosexuales que los miembros de los grupos control. Por analogía con los estudios en roedores, los niveles elevados de andrógenos circulantes pueden estimular los circuitos encefálicos sexualmente dimorfos hacia una organización masculina en lugar de femenina, lo que conduce a un juego más agresivo y a la elección final de una pareja sexual femenina.

Un ejemplo de mutación en un gen responsable de los receptores hormonales es el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos**, también denominado **feminización testicular**. En un individuo XY con este síndrome, los testículos se forman y secretan testosterona y hormona inhibidora de los conductos de Müller, como se observa en los hombres normales (véase recuadro A). Sin embargo, la deficiencia de los receptores para estos andrógenos conduce al desarrollo de genitales externos femeninos en un individuo que cromosómicamente es un hombre. Por lo tanto, las personas con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos parecen mujeres y se autoidentifican como una mujer, aun cuando tengan un cromosoma Y. Como por lo general no están conscientes de su trastorno hasta la pubertad (cuando no tienen menstruaciones), estos individuos se consideran mujeres y el resto de la sociedad las ve de esa manera. Como resultado de la falta de receptores para los andrógenos, la identidad de género de los individuos con insensibilidad a los andrógenos se corresponde con el fenotipo sexual externo pero no con su sexo cromosómico. Estos individuos también presentan uno de los argumentos más fuertes de que los circuitos encefálicos en los primates se masculinizan fundamentalmente

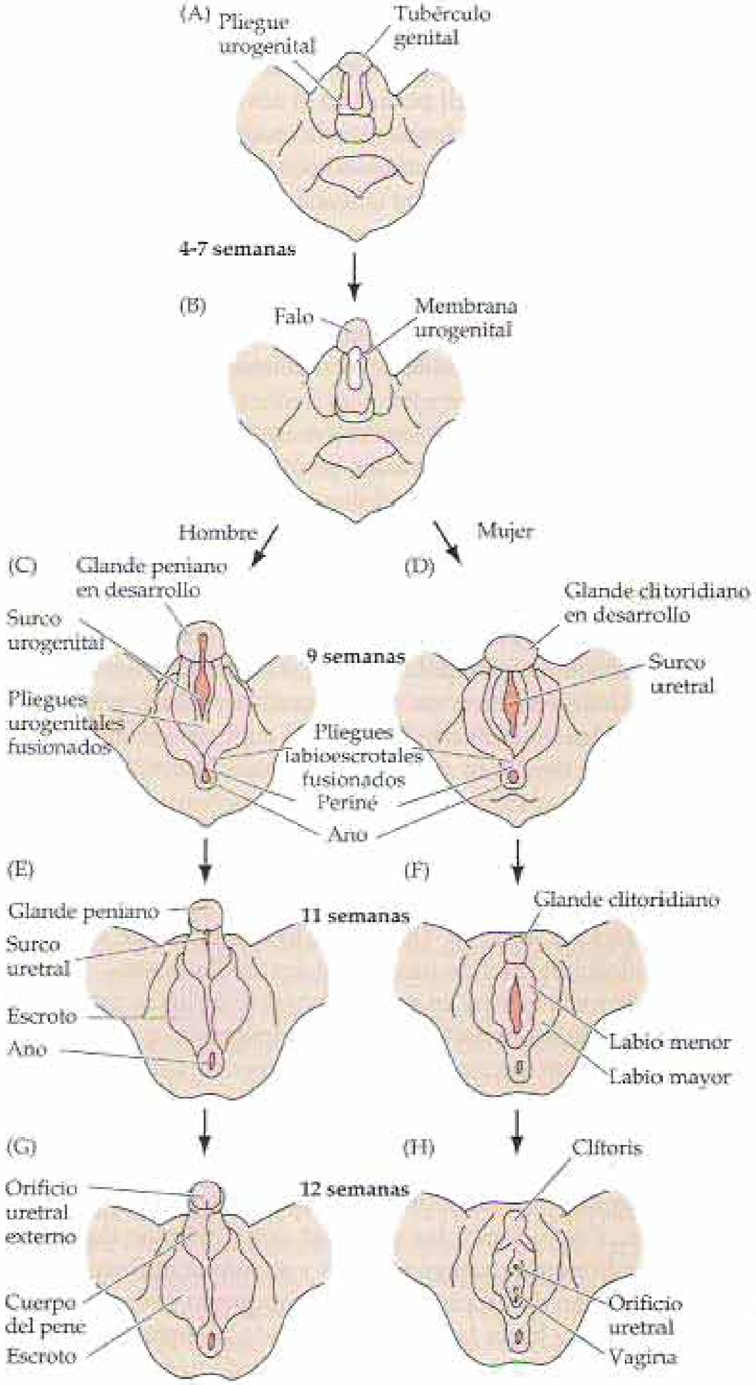
Recuadro A

Desarrollo de los fenotipos masculino y femenino

La presencia de dos cromosomas X o de un cromosoma X y otro Y en las células de un embrión pone en movimiento acontecimientos que establecen el sexo fenotípico, incluido el desarrollo sexualmente dimorfo del encéfalo. Estos efectos neurales relevantes están determinados por la producción de hormonas, que a su vez dependen de la presencia de gónadas femeninas o masculinas.

Las primeras etapas del desarrollo embrionario humano siguen un plan que produce precursores comunes para las gónadas. Aproximadamente a las seis semanas de gestación, se formaron las gónadas primordiales a partir del tejido mesenquimático somático, cerca de los riñones en desarrollo. Las células en las gónadas se diferencian en las células de sostén y las células productoras de hormonas; las **células germinales**, que se dividen por meiosis y no por mitosis, y finalmente se convierten en los óvulos o los espermatozoides tienen un origen diferente, y migran hasta las gónadas desde el saco vitelino. Fijados a las gónadas primordiales hay dos conjuntos de tubos –los **conductos de Müller** y **de Wolf**–, que son los progenitores de los genitales internos. Al mismo tiempo se desarrolla una estructura indiferenciada denominada **surco urogenital**, que da origen a los genitales externos.

La influencia genética principal sobre el desarrollo del fenotipo masculino típico es la región determinante del sexo sobre el cromosoma Y, el **gen *Sry***. Cuando esta región del cromosoma se activa durante el desarrollo, comienza a producir una proteína denominada **factor determinante testicular (TDF)**, que instruye a los testículos para que comiencen el desarrollo. Una vez activadas, las gónadas primordiales masculinas comienzan a producir testosterona (elaborada por las células de Leydig). Las células de los testículos también secretan la **hormona inhibidora de los**


(A)
Pliegue urogenital
Tubérculo genital
4-7 semanas
(B)
Falo
Membrana urogenital
Hombre
Mujer
(C)
Glande peniano en desarrollo
Surco urogenital
Pliegues urogenitales fusionados
(D)
Glande clitoridiano en desarrollo
9 semanas
Surco uretral
Pliegues labioescrotales fusionados
Periné
Ano
(E)
Glande peniano
Surco uretral
Escroto
Ano
11 semanas
(F)
Glande clitoridiano
Labio menor
Labio mayor
(G)
Orificio uretral externo
Cuerpo del pene
Escroto
12 semanas
(H)
Clítoris
Orificio uretral
Vagina

Desarrollo de los genitales externos femeninos y masculinos humanos. **A, B.** Estadio indiferente, semanas 4-7 de gestación. **D, F** y **H.** Diferenciación en los genitales femeninos en las semanas 9, 11 y 12, respectivamente. **C, E, G.** Diferenciación en los genitales masculinos en los mismos intervalos. (Tomado de Moore, 1977.)

conductos de Müller, que impide que éstos se desarrollen y permite el crecimiento de los conductos de Wolff en el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. Bajo estas influencias, el tejido que rodea al surco urogenital se convierte en el pene y el escroto.

Sin embargo, los andrógenos aislados no son suficientes para la diferenciación masculina. El grupo de Ken Korach en el National Institute for Environmental Health Sciences demostró que los estrógenos también son necesarios para la diferenciación hormonal de los testículos. Más específicamente, los ratones XY que carecen de receptores de estrógenos desarrollan testículos, pero hay una interrupción de la espermatogénesis y finalmente la degeneración de los túbulos seminíferos, lo que conduce a esterilidad. Por lo tanto, la presencia de TDF y la producción consiguiente de andrógenos al comienzo de la vida conducen a la diferenciación del cuerpo y el encéfalo masculinos, pero los estrógenos también son esenciales para el desarrollo completo del fenotipo masculino.

En los embriones XX, la ausencia de TDF, testosterona y hormona inhibidora de los conductos de Müller permite que la gónada indiferente se diferencie en un ovario, que los conductos de Wolff se degeneren y que los conductos de Müller se desarrollen en oviductos, útero y cuello uterino. El tejido que rodea al surco urogenital se convierte en el clítoris, los labios genitales y la vagina. En resumen, la ausencia temprana de andrógenos conduce a la diferenciación de un cuerpo y un encéfalo femeninos. Sin embargo, el desarrollo del fenotipo femenino también depende de los estrógenos; la ausencia de receptores para estrógenos tanto α como β conduce al desarrollo de ovarios que se asemejan a testículos, con estructuras semejantes a conductos seminíferos (incluidas las células de Sertoli) y a la expresión de la hormona inhibidora de los conductos de Müller.

Bibliografía

Couse, J. F., S. C. Hewitt, D. O. Bunch, M. Sar, V. R. Walker, B. J. Davis y K. S. Korach (1999) Posnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. Science 286: 2328-2331.

Eddy, E. M., T. F. Washburn, D. O. Bunch, E. H. Goulding, G. C. Gladen, D. B. Lubahn y K. S. Korach (1996) Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. Endocrinology 137: 4796-4805.

Johnson, M. H. y J. Everitt (1998) *Essential Reproduction*, 3ª ed., pp. 1-34. Oxford: Blackweel Scientific.

Koopman, P., J. Gubbay, N. Vivian, P. Goodfellow y R. Lovell-Badge (1991) Males development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. Nature 351: 117-121.

Sinclair, A. H., P. Berta, M. S. Palmer, J. R. Hawkins, B. L. Griffiths, M. J. Smith, J. W. Foster, A. M. Frischauf, R. Lovell-Badge y P. N. Goodfellow (1990) A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 346: 240-242.

por la acción de los andrógenos (por oposición a los efectos de los estrógenos, que constituyen el agente masculinizante de los roedores).

Otra variación en la alineación del sexo cromosómico, el fenotipo y la identificación de género se observa en ciertos machos cromosómicos que son hembras fenotípicas al comienzo de la vida, pero cuyo fenotipo sexual cambia en la pubertad. Cuando son lactantes y niños, sus genitales se asemejan más a los femeninos porque carecen de una enzima, la 5-α-reductasa, que promueve el desarrollo temprano de los genitales masculinos (véase recuadro A). Estos niños tienen labios genitales con un clítoris agrandado; como sus testículos no descendieron para el momento del nacimiento, en general se crían como mujeres. Sin embargo, en la pubertad cuando la secreción testicular de andrógenos se torna elevada, el clítoris evoluciona a un pene y los testículos descienden, y devienen hombres fenotípicos. En la República Dominicana y Haití, donde este síndrome congénito se estudió con cuidado en un pedigrí particular, el trastorno se denomina familiarmente "testículos a los doce". En la actualidad que el trastorno se reconoce bien en las áreas donde es prevalente, los niños de estos pedigríes se crían con el conocimiento de que sus genitales cambiarán. No obstante, incluso si esta situación no se reconoce, estos individuos por lo general cambian su identificación de género en la pubertad, y la mayoría termina por adoptar un papel masculino, por razones que se consideran con más detalle en el recuadro B.

El término general utilizado para describir todas estas variaciones es *intersexualidad*. Se presenta intersexualidad en el 1% al 2% de todos los nacidos vivos. Además de las categorías más claramente definidas de síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, deficiencia de 5-α-reductasa e hiperplasia suprarrenal congénita, las numerosas permutaciones y combinaciones sutiles de genes, hormonas y medio ambiente presentan claramente gran cantidad de posibilidades biológicas y conductuales.

Influencias hormonales sobre el dimorfismo sexual

El desarrollo de los dimorfismos sexuales en el sistema nervioso central es, en esencia, resultado del sexo cromosómico. Las combinaciones cromosómicas habitualmente determinan el fenotipo de las gónadas; éstas, a su vez, son responsables de producir la mayor parte de las hormonas sexuales circulantes (véase recuadro A). Las diferencias en las hormonas circulantes conducen a efectos diferenciales sobre el desarrollo del individuo, incluido su aspecto físico, la respuesta a los tratamientos farmacológicos, la susceptibilidad a ciertas enfermedades y el desarrollo encefálico.

El establecimiento de dimorfismos fenotípicos bajo la influencia de diferentes cantidades relativas de hormonas circulantes se estudió con más detalle en los roedores. Esta investigación mostró que los diferentes niveles de las hormonas en momentos críticos organizan o activan los circuitos que generan el comportamiento típico de una hembra o un macho. Los machos tienen una oleada temprana de testosterona, que masculiniza los genitales y el sistema nervioso, y por último el comportamiento. Paradójicamente, muchos de los efectos de la testosterona sobre el encéfalo de los roedores se deben en realidad a los estrógenos en la ventana de desarrollo que va desde dos semanas antes hasta dos semanas después del nacimiento; las neuronas de los roedores contienen una enzima (**aromatasa**) que convierte la testosterona en **estradiol**, una forma de estrógeno. Por lo tanto, la oleada de testosterona en los machos en desarrollo es en realidad una oleada de estradiol. Aunque popularmente la testosterona se considera la hormona "de los machos" y el estrógeno la hormona "de las hembras", el agente activo en el encéfalo de los roedores machos y hembras es el estradiol.

Una vez que se produjo la conversión de testosterona a estradiol, éste puede influir en la transcripción genética al unirse a receptores intracelulares (receptores para α-estrógenos y β-estrógenos) que regulan la transcripción de genes (fig. 30-1). En los mamíferos en general, los fetos están expuestos a los estrógenos generados por el ovario y la placenta materna. ¿Por qué estos estrógenos interfieren con la diferenciación sexual en los descendientes hembra? Al parecer, la respuesta es que los mamíferos en desarrollo poseen una proteína circulante denominada **α-fetoproteína** que se une a los estrógenos circulantes. El encéfalo de las hembras no tiene una exposición temprana a

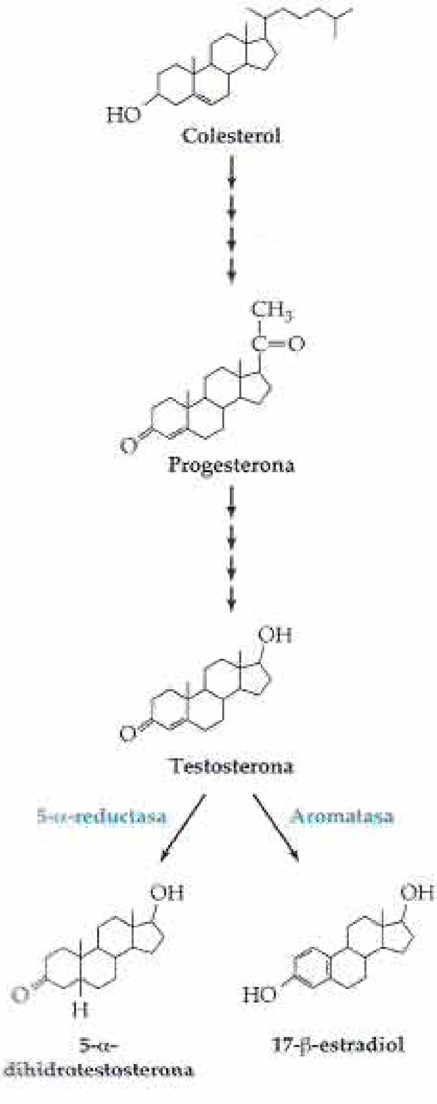


Fig. 29-1. Todos los esteroides sexuales se sintetizan a partir de colesterol. Éste se convierte inicialmente en progesterona, el precursor común, debido a cuatro reacciones enzimáticas (representadas por las cuatro *flechas*). La progesterona puede convertirse luego en testosterona por medio de otra serie de reacciones enzimáticas; la testosterona a su vez se transforma en 5 α-reductasa, o en 17 β-estradiol por acción de una aromatasa. El 17 β-estradiol media la mayoría de los efectos hormonales conocidos en los encéfalos de los roedores hembras y machos.

Recuadro B

El caso de Bruce/Brenda

A comienzos de la década de 1960, nacieron gemelos idénticos XY de una pareja de Canadá. Cuando tenían 7 meses de vida, los padres los circuncidaron. El cirujano, que realizó la operación utilizando un bisturí con electrocauterio, quemó tan gravemente el pene de uno de los gemelos que esencialmente lo destruyó. La consecuencia médica que informaron a los padres los médicos locales era que el gemelo desfigurado no podría llevar una vida heterosexual normal, sería rechazado por sus compañeros, y sufriría de distintas formas. Dado este pronóstico sombrío, los padres consultaron a un eminente investigador del sexo, John Money en la Johns Hopkins University, para que los ayudara a decidir qué hacer.

Después de reunirse con la familia, Money recomendó que reasignaran quirúrgicamente el sexo del niño y criaran al varón como si fuera una niña. Los padres estuvieron de acuerdo y a los 17 meses de edad se le extirparon los testículos y se remodeló el escroto para que se asemejara a una vulva. El pequeño niño, Bruce, pasó a ser conocido como Brenda en la familia y en el círculo personal; las historias médicas de Money y los artículos publicados utilizaron los seudónimos "John" y "Joan".

Los padres hicieron todo lo posible por criar a Brenda como una mujer normal. Si bien los informes publicados de Money eran optimistas, las entrevistas ulteriores con la familia, incluido el propio niño, indicaron que la verdad era mucho más compleja, y en realidad era profundamente problemática. En un seguimiento detallado del caso, Milton Diamond de la University of Hawaii y Keith Sigmundson describieron la lucha que sufrió Brenda desde la más temprana edad. El niño se rehusaba a usar vestidos, orinaba de pie, siempre sentía que algo estaba mal y se rehusó a cumplir los tratamientos hormonales que se iniciaron en la pubertad. A los 14 años de edad, Brenda exigió que le dijeran la verdad y sus padres que también se sentían frustrados con el rechazo le contaron los acontecimientos tempranos que habían conducido a esa situación.

Irónicamente, Brenda se sintió muy aliviada al conocer por qué "ella" siempre había estado sometida a estos sentimientos tan conflictivos, que a veces habían vuelto su vida tan miserable que hasta había considerado el suicidio. Brenda inmediatamente comenzó a vestirse y a comportarse como un varón y se la comenzó a llamar David, quien finalmente se sometió a una cirugía para su reconfiguración con un fenotipo masculino. David se casó, adoptó a los hijos de su esposa y vivió una vida relativamente convencional como padre y esposo.

Este caso destaca que, en las palabras de Diamond y Sigmundson, "las pruebas son abrumadoras respecto de que los seres humanos normales no son psicológicamente neutros al nacimiento sino que están, según su herencia de mamíferos, predispuestos y sesgados para interactuar con fuerzas ambientales, familiares y sociales de un modo masculino o femenino". Los casos como el de David plantean serios interrogantes morales y éticos acerca de la asignación del sexo cuando, por una razón u otra, esa opción está abierta. Como no hay indicación al nacimiento de cómo se moldeó el encéfalo por la exposición temprana a las hormonas, en muchos casos no hay información suficiente como para saber con qué sexo finalmente se identificará el niño o el adulto. En el caso de David, se cometió un error lamentable al no comprender la abrumadora influencia de los andrógenos circulantes sobre el encéfalo durante el desarrollo sexual temprano. David, cuyo apellido era Reimer, es el individuo de la biografía de J. Colapinto mencionada en la bibliografía. Antes de su muerte en 2004, aceptó dar a conocer su caso con la intención de evitar estos errores en el futuro.

Bibliografía

COLAPINTO, J. (2000) *As Nature Made Him: The Boy Who was Raised as a Girl.* New York: Harper Collins.

DIAMOND, M. Y H. K. SIGMUNDSON (1997) Sex reassignment at birth: Long-term review and clinical implications. Arch. Ped. Adolesc. Med. 151: 298-304.

DREGER, A. D. (1998) "Ambiguous sex" or ambiguous medicine? The Hastings Center Report 28: 24-35.

grandes cantidades de estrógenos, ya que éstos son fijados por la α-fetoproteína que se une a los estrógenos circulantes; sin embargo, el encéfalo de los machos está expuesto a través de la oleada temprana de testosterona; ésta no es afectada por la α-fetoproteína y es aromatizada a estradiol sólo una vez que está en el interior de las neuronas.

Es posible que la conversión de testosterona a estrógenos no sea tan importante en los seres humanos y otros primates, donde las pruebas indican que la diferenciación sexual del encéfalo se basa más en los andrógenos y sus receptores. También son los andrógenos los que tienen la mayor parte de la responsabilidad de estimular el impulso sexual en hembras y machos. Por esta razón, los individuos XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos pueden ser "superfemeninos" en su comportamiento y pocas veces eligen mujeres como parejas sexuales.

Por último, la influencia de las hormonas en los seres humanos y otros animales puede reforzarse por las diferencias de sexo establecidas por los efectos genéticos que no se relacionan con diferencias hormonales durante el desarrollo. Por ejemplo, Ingrid Reisert, trabajando en la Universitat Albert-Einstein en Alemania estableció que hay diferencias entre los sexos en el desarrollo de las fibras dopaminérgicas en cultivos celulares preparados a partir del diencéfalo antes de la diferenciación sexual. Más recientemente, Geert DeVries y col. en la University of Massachusets creó ratones transgénicos machos (XX con *Sry*; véase recuadro A) y hembras (XY sin *Sry*) poco frecuentes. En estos animales, el desarrollo testicular se produjo de forma independiente del cromosoma X o Y, lo que demuestra que los ratones XY con ovarios están, al menos en algunos aspectos, más masculinizados (medido por la densidad de las fibras inmunorreactivas a la vasopresina en el tabique lateral) que los ratones XX con testículos. Tan compleja como puede ser la configuración del sexo cromosómico y el fenotipo, el experimento muestra que al menos algún rasgo sexualmente dimorfo (la densidad de fibras de vasopresina en el mesencéfalo) depende de la presencia del cromosoma Y, pero no de la presencia de los testículos y los andrógenos que secretan después del nacimiento. Esta información apoya la idea de que las diferencias entre los sexos independientes de las hormonas forman parte del plan de desarrollo. Esta idea también se examinó en las aves. Arthur Arnold y col. en la University of California en Los Ángeles mostraron que los patrones de canto bien conocidos de los pinzones cebra machos pero no de las hembras son impulsados en parte por mecanismos genéticos que operan en forma independiente de los niveles hormonales.

En estos distintos estudios se plantea la posibilidad de que otros mecanismos además de los hormonales contribuyan a la diversidad sexual de los seres humanos, punto importante a tener en mente durante la siguiente explicación de las diferencias entre los sexos impulsadas por las hormonas en los roedores.

Efecto de las hormonas sexuales sobre el circuito neural

Los esteroides gonadales –sean estrógenos o andrógenos– estimulan los patrones sexualmente dimorfos de desarrollo al unirse a los receptores de estrógenos o andrógenos. Estos receptores, que son factores de transcripción activados por la unión de las hormonas, influyen en la transcripción genética y, por último, en el desarrollo de un conjunto de estructuras diana, incluidos los circuitos neurales sexualmente dimorfos. (Véase recuadro C para otros detalles acerca de las acciones de las hormonas sexuales.)

En el desarrollo, y en cierta medida durante toda la vida, el estradiol estimula los dimorfismos encefálicos al aumentar el tamaño, el volumen nuclear, la longitud de las dendritas, la ramificación dendrítica, la densidad de las espinas dendríticas y la conectividad sináptica de las neuronas sensitivas. Una de las primeras demostraciones de estos efectos fue proporcionada por Do-

Recuadro C

Acción de las hormonas sexuales

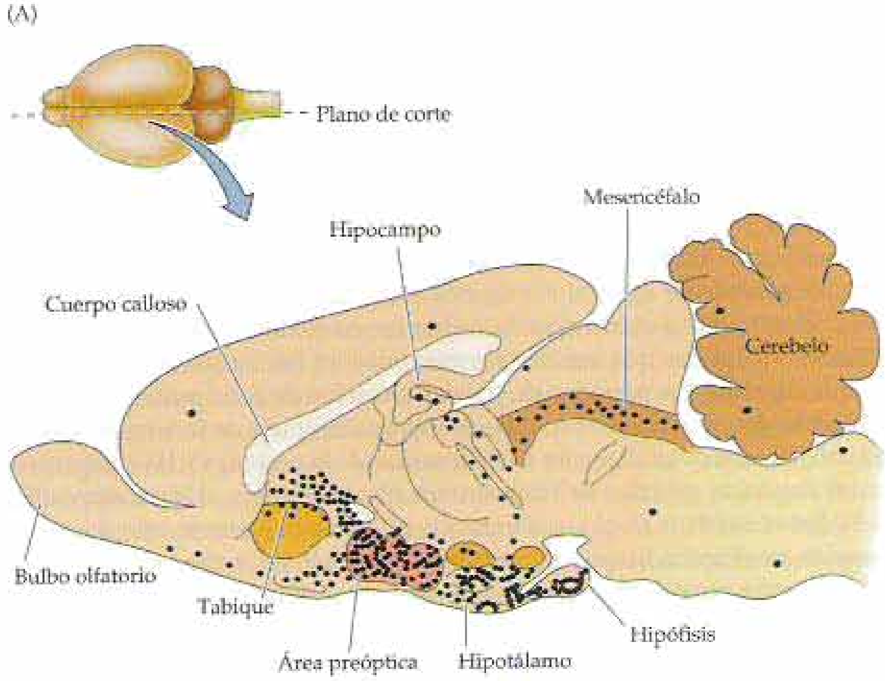
Las hormonas sexuales, incluidos progestágenos, andrógenos y estrógenos, son esteroides derivados de un precursor común, el colesterol (véase fig. 29-1). A pesar de la tendencia frecuente a lo contrario, no es realmente correcto pensar en los estrógenos como "femeninos" y en los andrógenos como "masculinos". Las mujeres y los hombres sintetizan tanto estrógenos como andrógenos, pero en relaciones muy diferentes. Ambos sexos también tienen receptores para andrógenos y estrógenos, aunque hay algunas diferencias regionales por sexo en la densidad de los receptores.

Dado que los esteroides sexuales son lípidos, no necesitan receptores de membrana para entrar en las células; simplemente se difunden a través de la bicapa lipídica. Sin embargo, las neuronas y otras células tienen la capacidad de seleccionar, concentrar y retener esteroides específicos por medio de receptores y proteínas fijadoras tanto en el citoplasma como en el núcleo. Diferentes áreas del encéfalo adulto tienen distintos patrones de receptores de esteroides, con distribuciones superpuestas de los tipos de receptores. Por lo tanto, regiones encefálicas particulares pueden ser blancos para las acciones de diferentes clases de esteroides (fig. A). Por ejemplo, los receptores de estradiol se encuentran escasamente distribuidos en la neocorteza de los roedores, pero son prevalentes en las áreas preóptica e hipotalámica y en la hipófisis anterior. Por el contrario, mientras los receptores para 5-α-dihidrotestosterona (5-DHT) se encuentran sólo en ciertos núcleos en el tabique y el hipotálamo, tanto los receptores de estradiol como de 5-DHT son abundantes en las áreas frontal, prefrontal y cingular de la corteza.

Algunas neuronas expresan receptores para más de un esteroide y, en consecuencia, las hormonas pueden tener un efecto sinérgico. Por ejemplo, todas las neuronas con receptores para progesterona expresan también receptores para estrógenos. Si bien se pueden aumentar algunos comportamientos reproductivos femeninos mediante los estrógenos aislados, el comportamiento se facilita mucho en las mujeres que reciben estrógenos seguidos de progesterona.

Los esteroides pueden tener un efecto directo sobre la actividad neural al alterar la permeabilidad de la membrana a los neurotransmisores y sus precursores, o al alterar la función de los receptores de neurotransmisores (fig. B). Este tipo de efecto tiene una latencia hasta el inicio de segundos a minutos y hace posible que los esteroides sexuales modulen explícitamente la eficacia del señalamiento neural.

Los esteroides sexuales también pueden tener un efecto indirecto sobre la actividad neural al formar enlaces no covalentes con los receptores de esteroides o al afectar otras vías de señalamiento. La unión a un receptor de esteroides produce un cambio de conformación que permite que el receptor se una a elementos específicos de reconocimiento del DNA denominados **elementos que responden a las hormonas**. Los coactivadores de los receptores de esteroides, que son miembros de una familia de coactivadores que

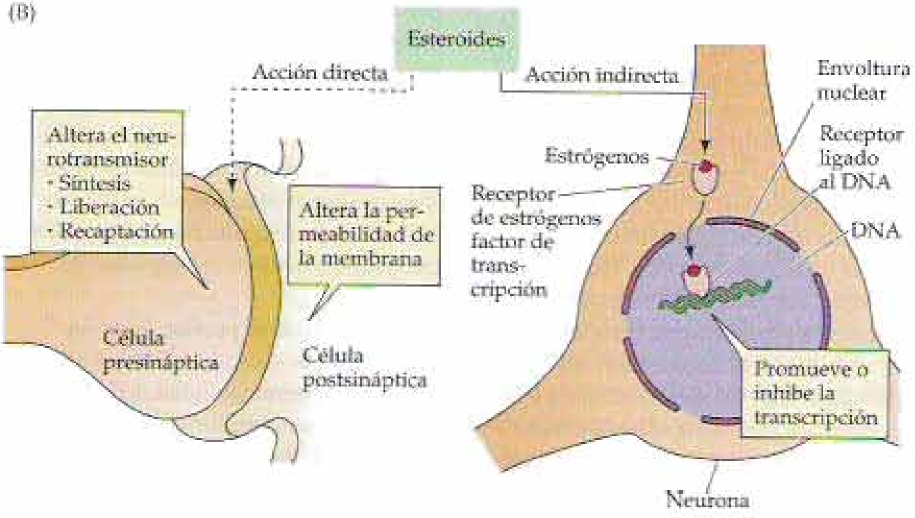


A. Distribución de las neuronas sensibles al estradiol en un corte sagital del encéfalo de la rata. Los animales recibieron estradiol marcado con radiactividad; los puntos representan regiones donde se acumuló el marcador. En la rata, la mayor parte de las neuronas sensibles al estradiol se localiza en el área preóptica, el hipotálamo y la amígdala. (Tomado de McEwen, 1976.)

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Acción de las hormonas sexuales


(B)
Esteroides
Acción directa
Acción indirecta
Altera el neurotransmisor
- Síntesis
- Liberación
- Recaptación
Altera la permeabilidad de la membrana
Célula presináptica
Célula postsináptica
Estrógenos
Receptor de estrógenos factor de transcripción
Envoltura nuclear
Receptor ligado al DNA
DNA
Promueve o inhibe la transcripción
Neurona

B. Los esteroides tienen efectos directos e indirectos sobre las neuronas. La línea rayada muestra los efectos directos de las hormonas sobre la membrana presináptica o postsináptica, lo que altera la liberación del neurotransmisor. La línea sólida muestra los efectos indirectos de las hormonas que actúan a nivel del núcleo para alterar la síntesis de proteínas. (Tomado de McEwen y col., 1978.)

modulan la actividad de los receptores de esteroides, pueden aumentar los efectos de los esteroides al 1) abrir la estructura de la cromatina y 2) estabilizar el complejo preiniciación a nivel del promotor relevante. En consecuencia, las hormonas pueden alterar la expresión genética y conducir a cambios en la síntesis de proteínas específicas (fig. B). Estas acciones hormonales indirectas tienen una latencia hasta el inicio de minutos a horas.

Se cree que la mayoría de las diferencias sexualmente dimorfas en el encéfalo de mujeres y hombres surgen de las acciones indirectas de las hormonas sobre la expresión genética.

Bibliografía

Brown, T. J., J. Yu, M. Gagnon, M. Sharma y N. J. MacLusky (1996) Sex differences in estrogen receptor and progestin receptor induction in the guinea pig hypothalamus and preoptic area. Brain Res. 725: 37-48.

McEwen, B. S., P. G. Davis, B. S. Parsons y D. W. Pfaff (1979) The brain as a target for steroid hormone action. Annu. Rev. Neurosci. 2: 65-112.

Rowan, B. G., N. L. Weigel y B. W. O'Malley (2000) Phosphorylation of steroid receptor coactivator-1: Identification of the phosphorilation sites and phosphorilation through the mitogen-activated protein kinase pathway. J. Biol. Chem. 275:4475-4483.

Tsai, M.-J. y B. W. O'Malley (1994) Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annu. Rev. Biochem. 63: 451-486.

minique Toran-Allerand en la Columbia University, quien señaló las consecuencias notables de agregar estrógenos a explantes de hipotálamo fetal (fig. 29-2). El estradiol también puede estimular un aumento de la cantidad de contactos sinápticos que reciben las neuronas en los animales adultos. Por ejemplo, durante los períodos de niveles elevados de estrógenos circulantes en el ciclo del estro de los roedores hembra (o después de la administración de estrógenos) hay un aumento en la densidad de las espinas y las sinapsis sobre las dendritas apicales de las neuronas piramidales en el hipocampo (fig. 29-3). Estos cambios en el circuito neuronal presumiblemente subyacen a diferencias en el aprendizaje y la memoria en el ciclo del estro (p. ej., diferencias en la orientación espacial de los roedores).

Se documentaron otras diferencias en los circuitos encefálicos generadas por las hormonas que conducen a divergencias en el comportamiento reproductivo tanto en los roedores hembras como en los machos mediante la administración de testosterona (o estrógenos) a las hembras o privando a los machos de la testosterona cuando se los castra al nacimiento. Geoffrey Raisman y Pauline Field, que en ese momento trabajaban en la Oxford University, observaron una cantidad mayor de sinapsis sobre las espinas en la región preóptica del hipotálamo en ratas hembra normales comparada con la región equivalente en machos. Esta diferencia está directamente bajo la influencia de hormonas durante el desarrollo. La castración de los machos dentro de los 12 días del nacimiento aumentó la densidad de estas sinapsis hasta los niveles de las hembras, mientras que la administración de testosterona a las hembras en desarrollo condujo a una reducción de las sinapsis de las espinas preópticas hasta los niveles del macho. La castración neonatal también afecta otros aspectos de la función encefálica. A diferencia de los machos intactos, las ratas macho castradas poco después del nacimiento responden al estradiol con una oleada de hormona luteinizante (que, en presencia de los ovarios, conduciría a la ovulación); asimismo el tratamiento con testosterona de las hembras recién nacidas conduce a la pérdida de la oleada de la hormona luteinizante.

Posteriormente, Roger Gorski y col. en la University of California en Los Ángeles descubrieron un núcleo en el hipotálamo de los roedores macho que es tan pequeño como para ser pasado esencialmente por alto en la hembra; con suficiente lógica, denominaron a esta estructura núcleo sexualmente dimorfo. Esta diferencia entre los sexos también se desarrolla bajo la influencia de las hormonas; Gorski observó que el núcleo sexualmente dimorfo en las ratas macho podía estar reducido en tamaño hasta el de la hembra mediante castración dentro de las 2 primeras semanas después del nacimiento. Asimismo, se podía aumentar el tamaño del núcleo sexualmente dimorfo de las hembras mediante la administración temprana de andrógenos. Dado que el área preóptica es fundamental para la exhibición del comportamiento sexual del macho en muchas especies, la diferencia en el núcleo sexualmente dimorfo entre los sexos parecía estar relacionada probablemente con la función sexual del macho. En efecto, los roedores hembra que reciben testosterona al comienzo del desarrollo muestran un comportamiento de montada, mientras que los machos privados de la testosterona muestran lordosis (o sea, un comportamiento receptor a la montada). No obstante, no está claro el papel exacto que desempeña el núcleo sexualmente dimorfo en estas diferencias de comportamiento entre los sexos.

En resumen, el desarrollo de las estructuras sexualmente dimorfas en el encéfalo de los roedores está fundamentalmente bajo el control de las hormonas sexuales circulantes, algunas están determinadas al menos en parte por los genes sobre el cromosoma Y. Nuevamente, el efecto de las hormonas es menos seguro y puede ser más complejo en el encéfalo de los primates. Por ejemplo, Kim Wallen en la Emory University investigó el papel de las condiciones sociales en el establecimiento de algunos de los comportamientos típicos del sexo de los monos rhesus que en otra época se creía que estaban determinados solamente por las hormonas. Este autor observó que si bien las hembras mostraban, con menos frecuencia que los machos, el juego riñas y montada (comportamiento juvenil típico para esta especie), el medio ambiente en el que se criaban los animales afectaba el grado de esta diferencia entre los sexos. Más aún, cuando sólo eran criados con miembros de su propio sexo, los machos mostraban más conductas de este tipo y las hembras menos. Por lo tanto, si bien la tendencia a este comportamiento juvenil típico de un sexo puede establecerse por la acción hormonal, su expresión es modelada

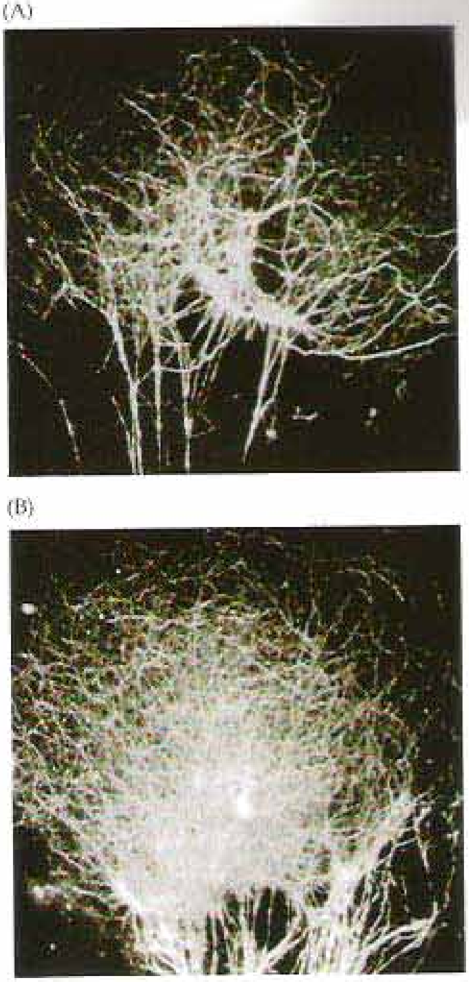


Fig. 29-2. Los estrógenos producen una proliferación exuberante de neuritas en explantes hipotalámicos de ratones recién nacidos. **A.** Explante control que muestra sólo algunas prolongaciones impregnadas con plata que crecen desde el explante. **B.** Un explante tratado con estradiol tiene muchas más dendritas que crecen desde su centro. (Tomado de Toran-Allerand, 1978.)

por el medio ambiente en el que se desarrolla el animal. A partir de estos estudios no es difícil extrapolar a los seres humanos, donde parece especialmente importante considerar tanto la naturaleza como la crianza en el desarrollo de las diferencias entre los sexos.

Otros dimorfismos del sistema nervioso central relacionados específicamente con el comportamiento reproductivo

Otros dimorfismos sexuales en el sistema nervioso central influyen en las conductas que varían desde el control de las respuestas motoras en el comportamiento reproductivo hasta algunos aspectos de la cognición. Esta sección revisa brevemente otros ejemplos relacionados específicamente con el comportamiento reproductivo; en la sección siguiente se consideran los dimorfismos sexuales relacionados con las capacidades cognitivas.

Tal vez el mejor ejemplo de dimorfismo sexual relacionado con el control motor de un comportamiento reproductivo sea la diferencia de tamaño de un núcleo en el segmento lumbar de la médula espinal de la rata llamado **núcleo espinal del bulbocavernoso.** Las neuronas motoras de este núcleo inervan dos núcleos estriados del periné, el bulbocavernoso y el elevador del ano (fig. 29-4A). En los hombres, el bulbocavernoso y el elevador del ano se fijan al

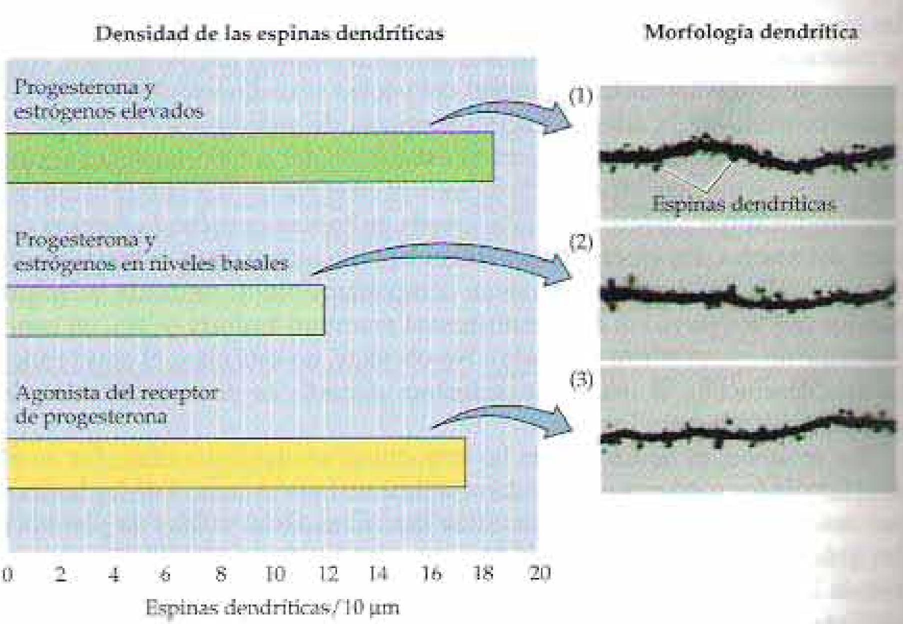
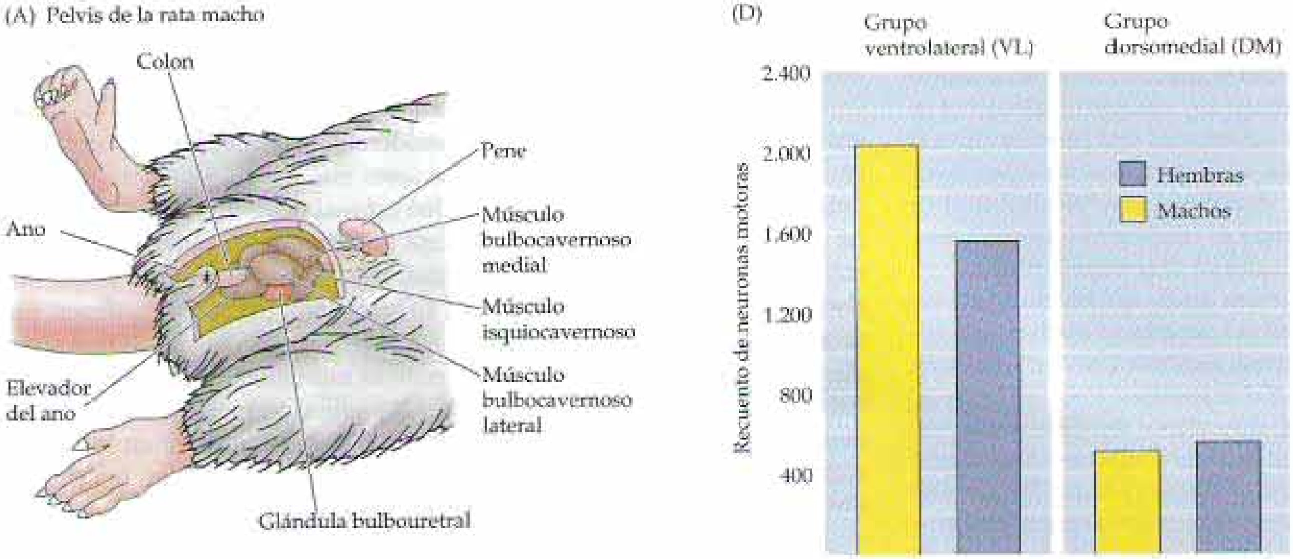


Fig. 29-3. Cambios en las dendritas de las neuronas del hipotálamo de las ratas luego de distintos regímenes hormonales. *Izquierda*: densidad de las espinas dendríticas en cada una de las condiciones indicadas (recuérdese que las espinas dendríticas, que son extensiones pequeñas desde el tallo dendrítico, son sitios de sinapsis). *Derecha*: trazados de dendritas apicales representativas de neuronas piramidales del hipocampo. 1) Después de la administración de progesterona y estrógenos en altas dosis. 2) Luego de la administración de progesterona y estrógenos en niveles basales. 3) Después de la administración de un antagonista de los receptores de progesterona. (Tomado de Woolley y McEwen, 1992.)



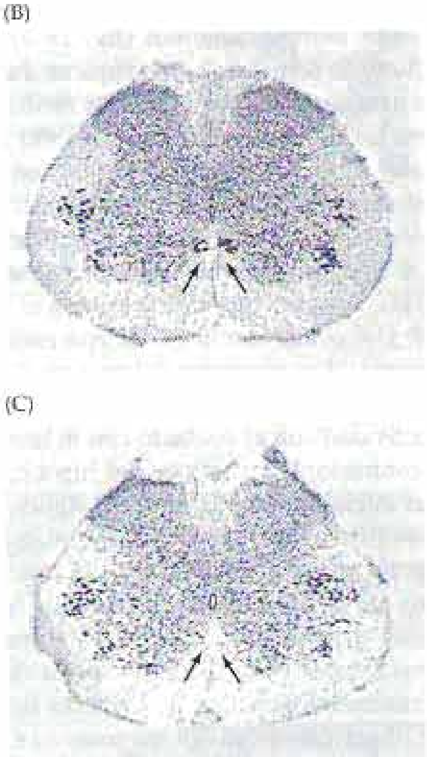


Fig. 29-4. La cantidad de neuronas motoras espinales relacionadas con los músculos perineales es diferente en roedores hembras y machos. **A.** Diagrama de la región perineal de una rata macho. **B.** Una sección de corte histológico a través del quinto segmento lumbar del macho. Las flechas indican el núcleo espinal del bulbocavernoso. **C.** La misma región de la médula espinal en la rata hembra. No hay un agrupamiento equivalente de neuronas densamente teñidas. **D.** Histogramas que muestran los recuentos de neuronas motoras en los grupos dorsomedial y ventrolateral del núcleo de Onuf en hembras y machos humanos (A, tomado de Breedlove y Arnold, 1984; B y C, tomado de Breedlove y Arnold, 1983; D, tomado de Forger y Breedlove, 1986.)

pene y desempeñan un papel tanto en la micción como en la copulación. En las ratas hembras el bulbocavernoso está ausente y el elevador del ano es muy reducido en tamaño. Marc Breedlove y col. mostraron por primera vez que el núcleo espinal que contiene las neuronas motoras que inervan el bulbocavernoso está ausente en las ratas hembra pero es muy grande en los machos (fig. 29-4B, C). Breedlove y Nancy Forger demostraron luego que el desarrollo de este dimorfismo en la médula espinal depende del mantenimiento de los músculos diana por los andrógenos circulantes. Dado que los machos en desarrollo tienen niveles elevados de esteroides sexuales circulantes y las hembras no, estos músculos en gran parte se degeneran en las ratas hembra en desarrollo, y dejan que las neuronas motoras se atrofien en ausencia de soporte trófico (véase cap. 23).

Como sucede con la mayoría de los dimorfismos sexuales, la situación análoga en los seres humanos es considerablemente menos clara que en los animales de experimentación. En los seres humanos, la estructura de la médula espinal que corresponde al núcleo espinal del bulbocavernoso en las ratas se denomina **núcleo de Onuf**. Éste presenta dos grupos de células en la médula sacra, los grupos medial dorsal y lateral y ventral. El grupo medial dorsal no es sexualmente dimorfo; sin embargo, las mujeres tienen menos neuronas en el grupo lateral ventral que los hombres (fig. 29-4D). A diferencia de los roedores, las mujeres retienen el músculo bulbocavernoso durante toda la vida (lo que sirve para contraer la vagina), pero el músculo es más pequeño que en el macho. La diferencia en el tamaño nuclear en los seres humanos y en las ratas presumiblemente refleja la diferencia en la cantidad de fibras musculares que deben inervar las neuronas motoras.

Distintos comportamientos reproductivos, como el deseo, la preparación y los comportamientos parentales, están gobernados por el hipotálamo. Las neuronas del área preóptica medial del hipotálamo anterior de los primates al parecer median al menos algunos de estos comportamientos (fig. 29-5). En los monos rhesus los registros fisiológicos de neuronas hipotalámicas durante la actividad sexual muestran que las neuronas del área preóptica medial en el hipotálamo anterior disparan durante los diferentes componentes del acto sexual. Estos registros se llevaron a cabo en monos machos sentados en una silla flexible que restringe los movimientos y permite al macho alcanzar una hembra receptiva presionando una barra, que lleva a la hembra lo suficientemente cerca como para permitir que el macho la monte. De esta forma, se pueden correlacionar las respuestas de las neuronas hipotalámicas con el "deseo" (número de presiones de la barra) y el comportamiento de apareamiento (contacto, montada, intromisión, empuje). Las neuronas del área preóptica medial del hipotálamo del macho descargan rápidamente antes del comportamiento sexual, pero disminuyen su actividad con el contacto con la hembra y el apareamiento (fig. 29-6). Por el contrario, las neuronas del hipotálamo anterior dorsal comienzan a disparar al inicio del apareamiento y siguen haciéndolo enérgicamente durante el coito. Si bien estos estudios no se expresan sobre el dimorfismo sexual, proporcionan pruebas directas de la variedad de comportamientos sexuales mediados por el hipotálamo.

Estos estudios realizados en roedores y primates no humanos estimularon distintas observaciones en el hipotálamo humano. Los ejemplos mejor documentados de núcleos hipotalámicos sexualmente dimorfos en los seres humanos fueron descritos por Laura Allen y Roger Gorski en la University of California en Los Ángeles y por Dick Swaab y col. en el Netherlands Institute for Brain Research. Swaab inicialmente observó una diferencia entre los sexos en el hipotálamo anterior de los seres humanos en un grupo celular que denominó núcleo sexualmente dimorfo (por analogía con el núcleo sexualmente dimorfo de las ratas). Posteriormente, Allen y Gorski descubrieron que en realidad hay cuatro agrupamientos celulares en el interior del hipotálamo anterior de los seres humanos, que denominaron **núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (NIHA)**. Los NIHA se numeran del 1 al 4, desde dorsolateral hasta ventromedial; NIHA-1 corresponde al núcleo descubierto inicialmente por Swaab (fig. 29-7). Allen y Gorski comunicaron que los NIHA-2 y NIHA-3 pueden tener un tamaño más de dos veces mayor en los machos que en las hembras.

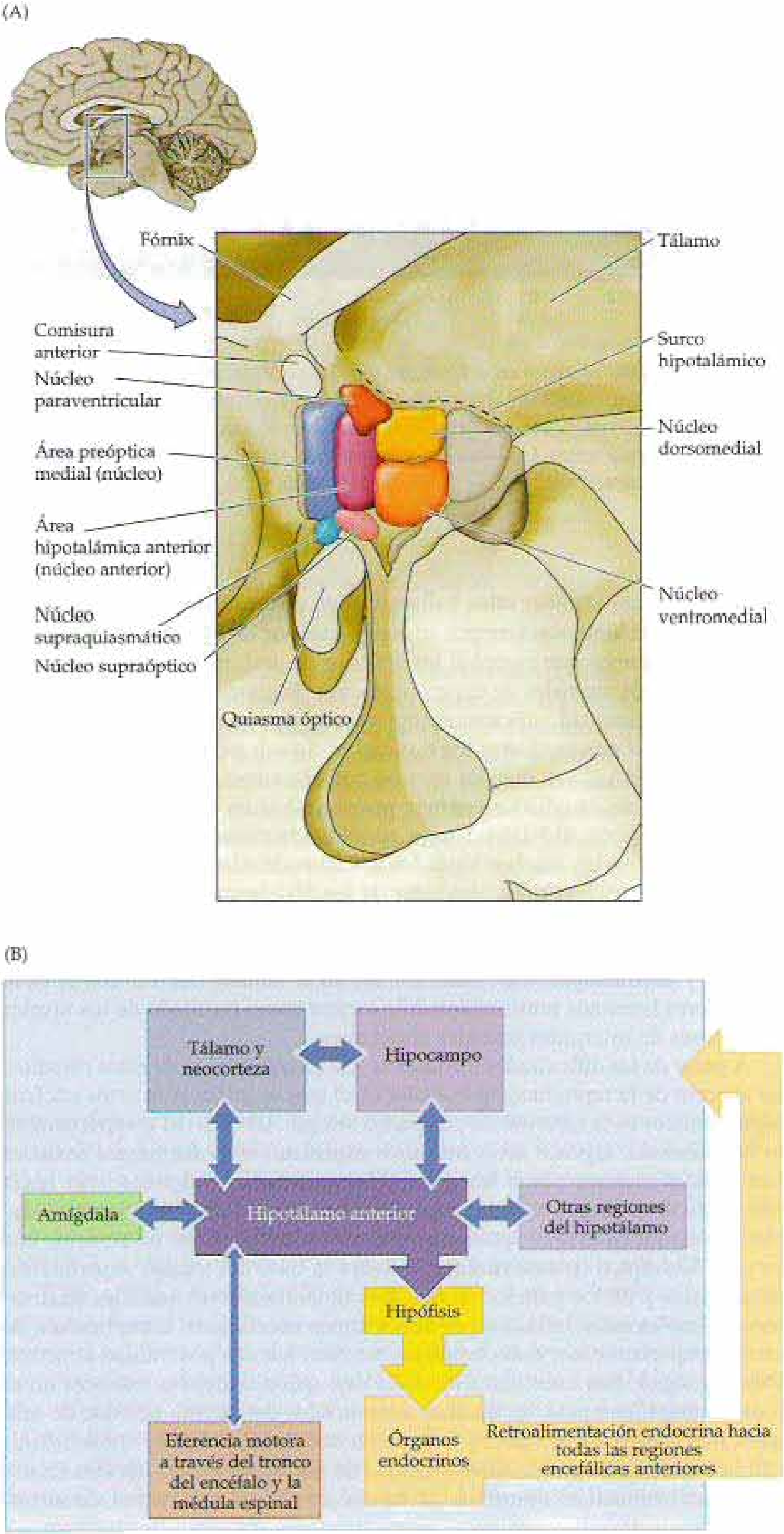

(A)
Fórnix
Tálamo
Comisura anterior
Núcleo paraventricular
Surco hipotalámico
Área preóptica medial (núcleo)
Núcleo dorsomedial
Área hipotalámica anterior (núcleo anterior)
Núcleo supraquiasmático
Núcleo supraóptico
Núcleo ventromedial
Quiasma óptico
(B)
Tálamo y neocorteza
Hipocampo
Amígdala
Hipotálamo anterior
Otras regiones del hipotálamo
Hipófisis
Eferencia motora a través del tronco del encéfalo y la médula espinal
Órganos endocrinos
Retroalimentación endocrina hacia todas las regiones encefálicas anteriores

Fig. 29-5. Organización de los componentes del hipotálamo que participan en la regulación de las funciones sexuales. **A.** El hipotálamo humano, que muestra la localización del área hipotalámica anterior y otros núcleos en los que se observarondo dimorfismos sexuales en seres humanos o en animales de experimentación. **B.** Diagrama de las relaciones principales del hipotálamo anterior con otras regiones encefálicas. Las flechas azules indican conexiones neurales; las amarillas, nexos hormonales; la flecha violeta indica una combinación de conexiones hormonales y neurales. Si bien esta información proviene en gran parte de estudios de roedores, es razonable aceptar que estas interacciones son características de los mamíferos.

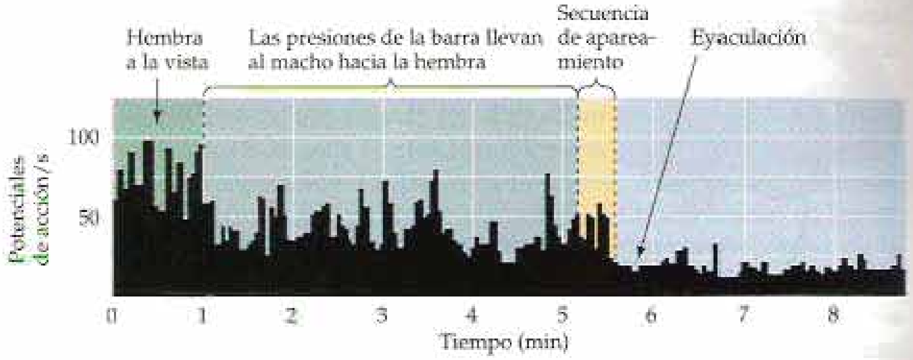
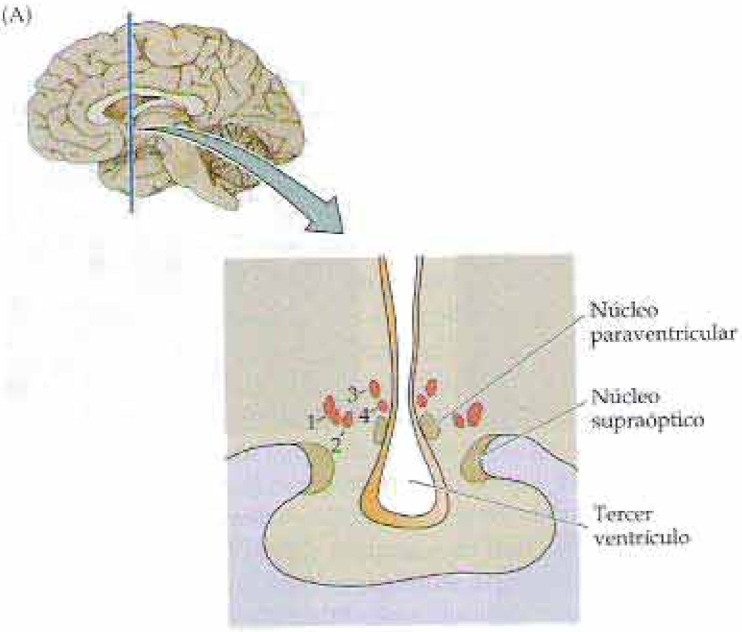


Fig. 29-6. Muchas neuronas en el hipotálamo de los primates están asociadas activamente con el comportamiento sexual. Este ejemplo muestra un histograma de actividad neuronal registrado en el área preóptica medial en un mono macho expuesto a una hembra receptiva (véase texto). La frecuencia de disparo de la neurona cambia durante las diferentes fases de actividad sexual. (Tomado de Oomura y col., 1983.)

¿Qué podrían explicar estos hallazgos algo discrepantes? Primero, los estudios en seres humanos siempre se complican por la dificultad para obtener encéfalos humanos que cumplan los criterios de uniformidad aplicados a los encéfalos de los animales de experimentación. Segundo, lleva mucho tiempo adquirir una cantidad suficientemente grande de encéfalos humanos como para interpretar con confianza los resultados. Swaab y col. sugirieron que los NIHA-1 y NIHA-2 cambian de tamaño con el tiempo; por lo tanto, la edad de los individuos estudiados también podría influir en las diferencias observadas. Por ejemplo, el NIHA-1 tiene aproximadamente el mismo tamaño en las hembras y en los machos hasta los 2-4 años de edad; luego se torna más grande en los machos hasta alrededor de los 50 años, cuando disminuye de tamaño en ambos sexos. Si bien, en general es más grande en los machos, el NIHA-2 es más grande en las hembras de edad reproductiva que en las prepúberes y posmenopáusicas. Los cambios en el tamaño nuclear con la edad en los seres humanos presumiblemente surgen como resultado de los niveles cambiantes de esteroides sexuales circulantes.

A pesar de las dificultades intrínsecas a la interpretación de estos estudios, un aspecto de la reproducción humana en el que se implicaron estos núcleos hipotalámicos es la elección de una pareja sexual. Además del comportamiento heterosexual, algunos seres humanos expresan comportamientos sexuales tanto hacia mujeres como hombres (**bisexualidad**), y algunos sólo hacia miembros de su propio sexo fenotípico (**homosexualidad**). Otras personas están interesadas en el sexo opuesto pero con una identidad que no coincide con su sexo fenotípico (**transexualidad**). Sobre la base del trabajo experimental en animales y de los indicios de que los comportamientos sexuales relativamente simples están influidos por dimorfismos encefálicos, la explicación de estos comportamientos más complejos también fue una posibilidad atractiva. Para proseguir esta cuestión, Simon LeVay, quien trabajaba entonces en el Salk Institute, comparó los núcleos intersticiales del tálamo anterior de mujeres, hombres heterosexuales y hombres homosexuales. LeVay confirmó inicialmente los hallazgos de Allen y Gorski de que de los cuatro núcleos intersticiales del hipotálamo anterior, al menos dos son sexualmente dimorfos.



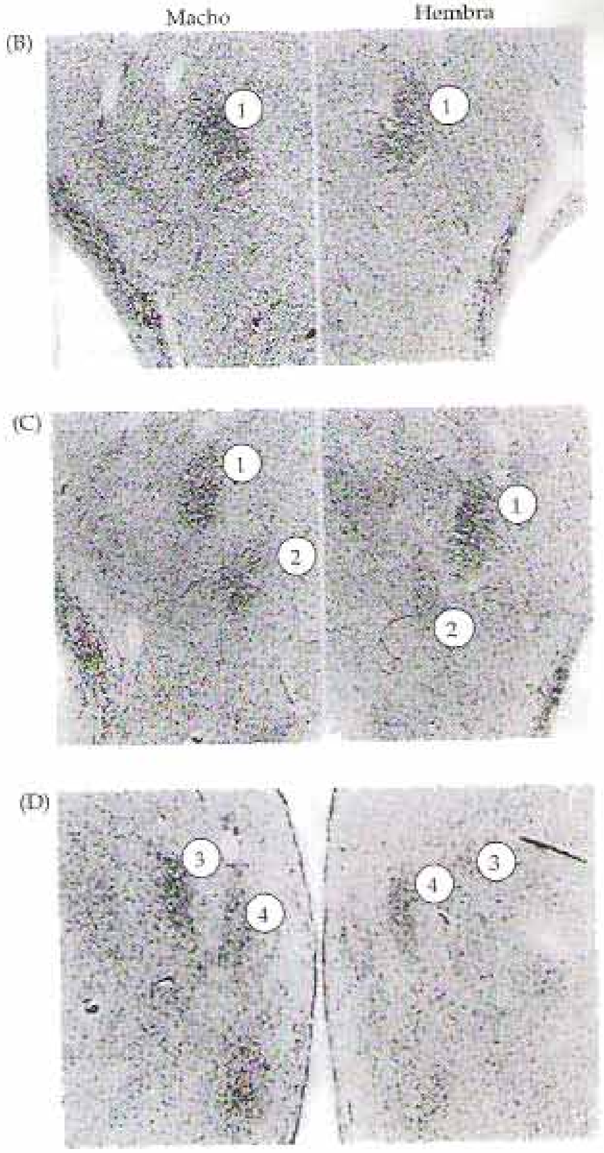
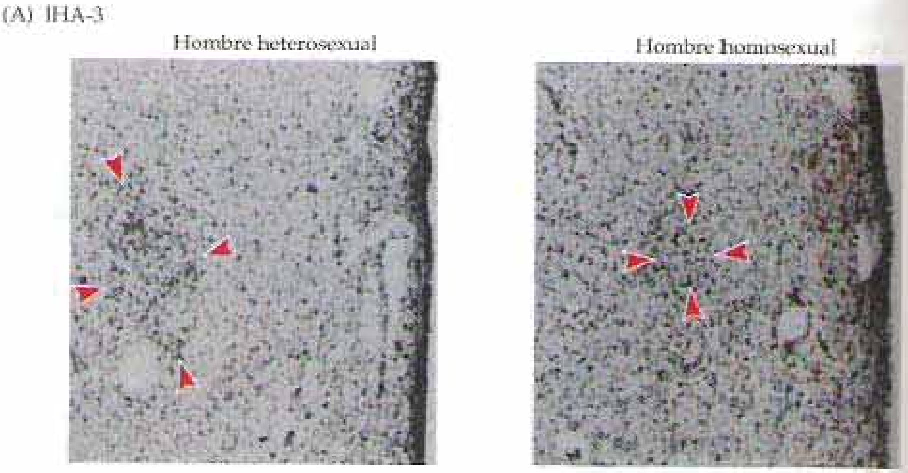


Fig. 29-7. Dimorfismos sexuales en los núcleos intersticiales del hipotálamo anterior humano (NIHA). **A.** Diagrama de corte coronal a través del hipotálamo anterior. Están indicados los cuatro núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (rojo) por los números 1-4. **B-D.** Microfotografías que muestran los núcleos intersticiales de un hombre (columna izquierda) y de una mujer (columna derecha). Los ejemplos masculinos se tomaron del lado izquierdo del encéfalo, los femeninos del lado derecho en el mismo nivel. **B.** NIHA-1. **C.** NIHA-1 y 2. Obsérvese que el NIHA-2 es menos compacto en la mujer. **D.** NIHA-3 y 4. El NIHA-4 está bien representado tanto en el hombre como en la mujer, mientras que el NIHA-3 está claramente menos definido en la mujer. (B-D, tomados de Allen y col., 1989.)

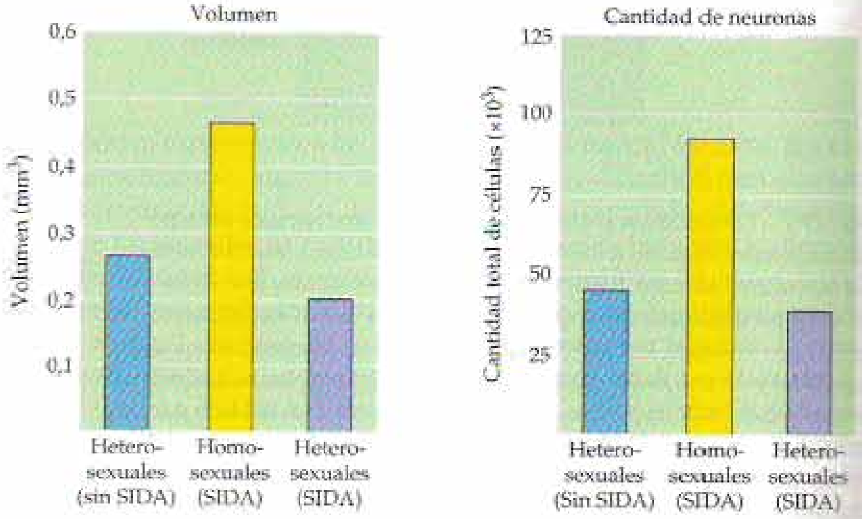
Después descubrió que uno de estos núcleos –el número 3– tiene un tamaño de más del doble en hombres heterosexuales que en homosexuales (fig. 29-8A) y sugirió que esta diferencia se relaciona con la orientación sexual.

Desde entonces estos estudios fueron reproducidos por William Byne en la Mount Sinai School of Medicine, quien confirmó el dimorfismo sexual en el NIHA-3, si bien la diferencia fue menor que la comunicada por Allen y LeVay. Byne arribó a la conclusión de que el NIHA-3 en los hombres homosexuales estudiados tenía un tamaño intermedio entre los heterosexuales y las mujeres. La diferencia en el tamaño del NIHA-3 en los heterosexuales y los homosexuales en el estudio tuvo una significación límite y por lo tanto no fue una confirmación firme ni una refutación de la investigación anterior.

Otros investigadores sugirieron que el dimorfismo de los núcleos hipotalámicos adicionales se relaciona con la orientación sexual y la identidad de género. Dick Swaab y Michel Hofman en el Netherlands Institute for Brain



(A) IHA-3



(B) Núcleo supraquiasmático

Fig. 29-8. Dimorfismos encefálicos en machos humanos heterosexuales y homosexuales. **A.** Microfotografías que muestran la diferencia en el núcleo intersticial del hipotálamo anterior 3 entre hombres heterosexuales y homosexuales. Las *puntas de flecha* destacan el núcleo. **B.** El núcleo supraquiasmático también puede diferir entre heterosexuales y homosexuales. En los hombres homosexuales parece ser más grande (histograma izquierdo) y contener más neuronas (histograma derecho) que el de los hombres heterosexuales con SIDA o sin él (lo que podría ser una variable importante en estos estudios). (A, tomado de LeVay, 1991; B, tomado de Swaab y Hofman, 1990.)

Research estudiaron el *núcleo supraquiasmático* del hipotálamo, que se ubica inmediatamente por encima del quiasma óptico tanto en los roedores como en los seres humanos y genera ritmos circadianos (véanse fig. 29-5A y cap. 27). Al examinar los núcleos supraquiasmáticos en mujeres, hombres heterosexuales y hombres homosexuales, Swaab y Hofman observaron que el volumen del núcleo supraquiasmático era casi el doble de grande en el encéfalo de los hombres homosexuales, en comparación con el de los hombres heterosexuales (fig. 29-8B). Sin embrago, no observaron diferencia alguna entre el tamaño del núcleo supraquiasmático en mujeres y hombres heterosexuales. Al igual que LeVay, estos autores sugirieron que la diferencia de tamaño entre los hombres homosexuales y heterosexuales podría relacionarse con la orientación sexual. Este mismo grupo comunicó otro dimorfismo que puede relacionarse con la identidad de género. Al comparar transexuales hombre-mujer con hombres no transexuales, observaron que otra estructura del hipotálamo anterior, el *núcleo del lecho de la estría terminal*, es más pequeña en los hombres transexuales y se encuentra más próxima al tamaño del de las mujeres.

La historia de estos distintos esfuerzos experimentales destaca la dificultad para llevar a cabo estudios controlados que midan pequeñas diferencias en el encéfalo humano y la importancia de una replicación confiable. Sin embargo, tomadas en conjunto, la suma de estas pruebas indica una explicación convincente de la serie continua de la sexualidad humana: pequeñas diferencias en las estructuras encefálicas relevantes generan divergencias importantes en la identidad y el comportamiento sexual. En analogía con los roedores, parece probable que estos dimorfismos encefálicos humanos se establezcan por la influencia en la fase temprana de hormonas que actúan sobre los núcleos encefálicos que median distintos aspectos de la sexualidad. Por ejemplo, los niveles bajos de andrógenos circulantes en un hombre al comienzo de la vida podrían conducir a un encéfalo relativamente femenino en los hombres genotípicos, mientras que los niveles elevados de andrógenos circulantes en las mujeres podrían llevar a un encéfalo relativamente masculinizado en mujeres genotípicas.

Así como esta hipótesis parece tan atractiva es probable que el desarrollo de la sexualidad en los seres humanos sea por cierto mucho más complejo. Si bien los hallazgos de LeVay sustentan la idea de que la homosexualidad se relaciona con la "feminización" del encéfalo masculino (el NIHA-3 en los hombres homosexuales es más pequeño que en los heterosexuales), los datos de Swaab y Hofman sobre el tamaño del núcleo supraquiasmático debilitan la interpretación de que el encéfalo de los hombres homosexuales es simplemente "feminizado" por una falta de andrógenos al comienzo del desarrollo. Si bien observaron una diferencia en el volumen de este núcleo supraquiasmático entre homosexuales y heterosexuales, al contrario de LeVay estos autores no hallaron divergencia alguna en el volumen del núcleo entre mujeres y hombres heterosexuales. Además, el desarrollo del dimorfismo del NIHA-1 (véase antes) se desarrolla entre los 2 y los 4 años, mucho después de la primera oleada de testosterona en los hombres. Estas discrepancias sugieren que el desarrollo de núcleos sexualmente dimorfos en los seres humanos no depende sólo de los niveles hormonales en la fase temprana.

Como se explicó antes, los efectos genéticos del cromosoma Y independientes de los que influyen en la producción de hormonas pueden afectar los rasgos sexualmente dimorfos. También debemos recordar que los circuitos neurales adultos también tienen cierta plasticidad (véase cap. 24 y la sección siguiente), lo que deja abierta la posibilidad de que el comportamiento, la experiencia y los cambios en los niveles de hormonas circulantes se combinen para generar dimorfismos en estadios ulteriores de la vida. En una evidente confirmación de esta sugerencia, Breedlove y col. comunicaron que el núcleo posterodorsal de la amígdala medial tiene mayor volumen en las ratas macho que en las hembras, pero que la castración de los machos adultos y el tratamiento con andrógenos de las hembras adultas revierte este efecto. Por lo tanto, aún es difícil responder la pregunta de si simplemente nosotros "nacimos así" en relación con la sexualidad. Al igual que la mayoría de los acontecimientos del desarrollo, participa una combinación de factores intrínsecos y extrínsecos.

A pesar de todas estas incertidumbres, la investigación durante la última década situó claramente la sexualidad humana en un contexto biológico mucho más firme. Se trata de un adelanto bienvenido sobre el pasado no muy distante cuando el comportamiento sexual inusual se explicaba comúnmente en términos sociales, freudianos o moralistas.

Dimorfismos encefálicos relacionados con la función cognitiva

Las pruebas de un comportamiento sexualmente dimorfo en los seres humanos que no están directamente relacionadas con las funciones reproductivas provienen principalmente de observaciones clínicas. Por ejemplo, los neurólogos comunicaron que las mujeres padecen afasia con menor frecuencia que los hombres después de un daño en el hemisferio izquierdo. Esta observación condujo a la afirmación de que las funciones del lenguaje están representadas en cierto grado de modo diferente en las mujeres y los hombres. Para explorar esta cuestión, Doreen Kimura en la University of Western Ontario estudió la función del lenguaje en pacientes diestros con lesiones unilaterales en la corteza cerebral izquierda. Esta autora observó que las mujeres tenían mayor probabilidad de sufrir afasia si el daño se localizaba en una zona posteriorrior, mientras que los hombres tenían mayor probabilidad de presentarla si el daño se localizaba en una zona posterior. Los datos de Kimura sugieren que las áreas del lenguaje del encéfalo femenino tienen una representación más anterior y por lo tanto son menos vulnerables al accidente cerebrovascular.

Susan Rossell y col. en el University College London han explicado otros dimorfismos sexuales de este tipo en el encéfalo humano. Utilizando RM para medir la activación durante una tarea de campo visual léxico (una tarea de lenguaje que muestra diferencias reproducibles entre los sexos relacionadas con la velocidad y la exactitud), Rossell y col. observaron más actividad encefálica en respuesta a estas dificultades en las mujeres. Ellas muestran mayor activación de las áreas del hemisferio derecho, en especial en las circunvoluciones frontal inferior, temporal posterior inferior y media. Además, tienen una ventaja en el campo visual izquierdo cuando se presenta la tarea visualmente, y muestran tiempos de reacción más rápidos que los hombres. En ellos, la activación es más lateralizada hacia el hemisferio izquierdo, sobre todo el lóbulo temporal posterior inferior, y las circunvoluciones fusiforme y lingual. Estos estudios y las primeras investigaciones de Kimura sugieren que las mujeres y los hombres utilizan áreas corticales que se superponen pero que son algo diferentes para llevar a cabo las tareas del lenguaje.

También se examinó en hombres y mujeres la ejecución de tareas que dependen más de un hemisferio que del otro. Una prueba simple para las diferencias visuoespaciales permite evaluar la capacidad de niñas y varones para identificar las formas después de palparlas con las manos derecha o izquierda y los ojos cubiertos. Ambos sexos rinden igualmente bien con cualquier mano hasta alrededor de los 6 años. En adelante, los varones tienen puntajes mejores cuando utilizan su mano izquierda, mientras que las niñas mantienen un puntaje bueno con ambas manos hasta los 13 años, momento en que también comienzan a rendir mejor con su mano izquierda. Este estudio sugiere que los varones desarrollan la lateralización hemisférica derecha de las habilidades visuoespaciales antes que las niñas.

La idea de que las mujeres y los varones desarrollan funciones lateralizadas con diferentes ritmos se sustenta en estudios del desarrollo de la corteza prefrontal de primates no humanos. La extirpación de la corteza prefrontal antes de los 15 a 18 meses de vida no afecta las funciones de planificación motora en monos rhesus hembra, aunque la misma lesión en monos macho a esta edad disminuye estas habilidades.

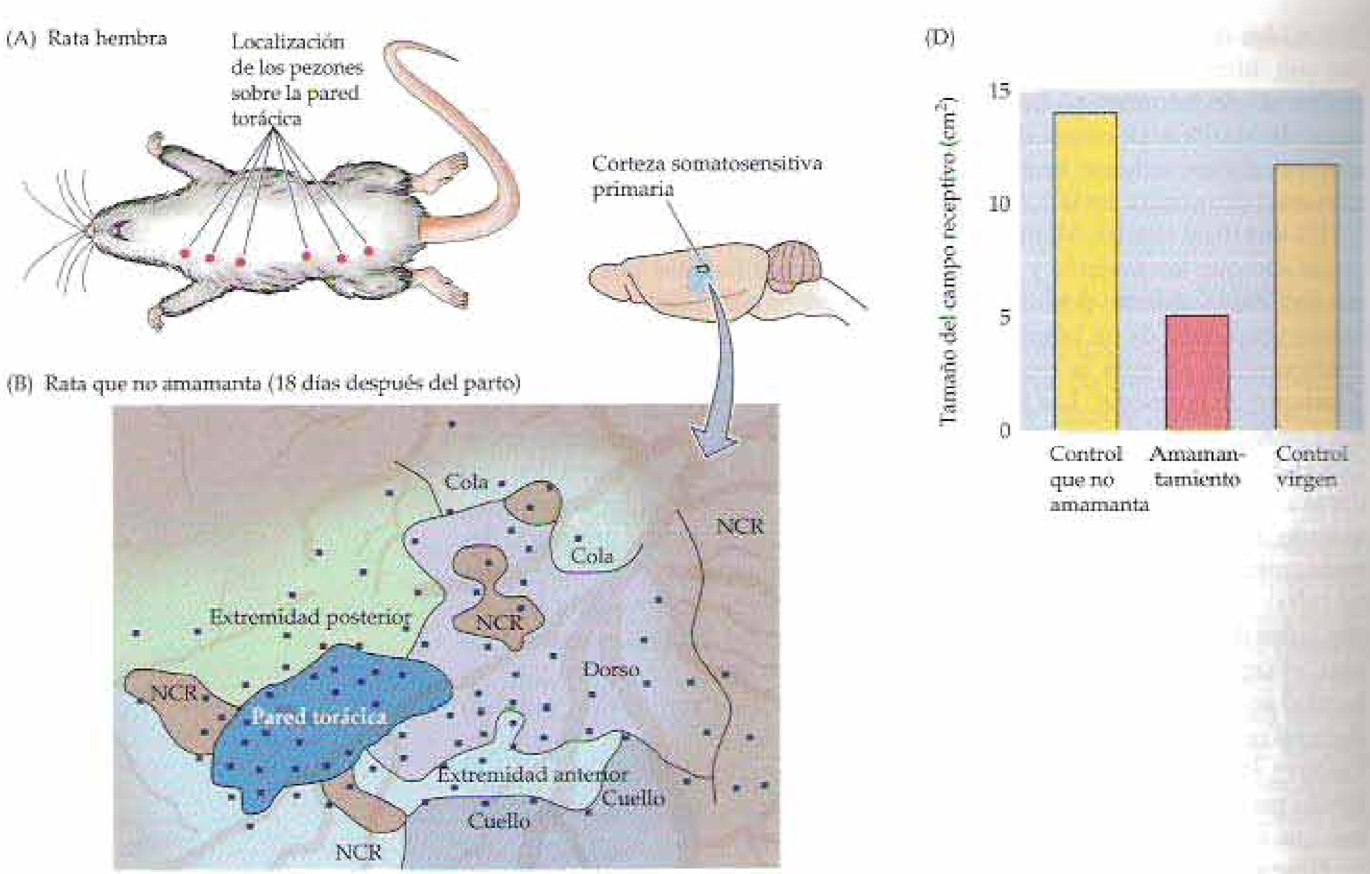
En una línea similar, Matthias Riepe y col. en la University of Ulm han comunicado que las mujeres y los hombres utilizan diferentes estrategias para navegar en un entorno poco familiar. Los hombres que intentan encontrar un camino para salir de un laberinto de realidad virtual tridimensional utilizan la configuración de toda la escena y "escapan" del laberinto en poco más de 2 minutos en promedio. Las mujeres tienden a utilizar reparos o señales locales y tardan aproximadamente un minuto más para salir. Las imágenes encefálicas funcionales muestran que ambos sexos utilizan el hipocampo derecho durante esta tarea, pero que los hombres también emplean el hipocampo izquierdo. Por el contrario, las mujeres tienden a utilizar la corteza prefrontal derecha, mientras que los hombres no lo hacen. La participación del lóbulo parietal inferior también es diferente en mujeres y hombres. Se considera que los dos lados de esta estructura median diferentes aspectos del procesamiento visual: el izquierdo participa más en las percepciones como juzgar con qué velocidad se mueve algo o rotar mentalmente objetos tridimensionales, y el lado derecho media la memoria de trabajo de las relaciones espaciales. Por último, Godfrey Pearlson y col. en la Johns Hopkins University determinaron que el lóbulo parietal derecho es más grande que el izquierdo en las mujeres, mientras que en los hombres se observa lo contrario.

Ninguno de estos estudios es convincente por sí solo, pero tomados en conjunto sustentan la idea de que los dos sexos en cierto grado utilizan diferentes estrategias cognitivas y que estas diferencias afectan algunos aspectos del comportamiento.

Circuitos encefálicos sensibles a hormonas en los animales adultos

Como mencionamos antes, hay cada vez más pruebas de que algunos circuitos encefálicos siguen cambiando en el curso de la vida del individuo, en función de la experiencia y el medio hormonal. Por ejemplo, se desarrollan cambios en los circuitos encefálicos de ratas adultas junto con el comportamiento parental. Michael Merzenich, Judith Stern y col. en la University of California en San Francisco mostraron que la representación cortical del ventrum (pared torácica) está alterada en la corteza somatosensitiva de la hembra que amamanta. Según lo determina el mapeo electrofisiológico, la representación del ventrum es aproximadamente el doble en las hembras que amamantan que en los controles que no lo hacen. Más aun, los campos receptivos de las neuronas que representan la piel del ventrum en las hembras que amamantan están disminuidos hasta aproximadamente un tercio de los de las hembras que no lo hacen (fig. 29-9). Tanto el aumento en la representación cortical como la disminución del tamaño del campo receptivo destacan que los cambios en el comportamiento pueden reflejarse en alteraciones en los circuitos corticales de los animales adultos.

Otro ejemplo de plasticidad en el adulto bajo control hormonal son las conexiones alteradas entre las células del hipotálamo de la rata hembra después de dar a luz. En las hembras antes de la preñez las neuronas hipotalámicas relevantes están aisladas una de otra por prolongaciones astrocíticas delgadas.


(A) Rata hembra
Localización de los pezones sobre la pared torácica
Corteza somatosensitiva primaria
(D)
Tamaño del campo receptivo (cm^2)
15
10
5
0
Control que no amamanta
Amamantamiento
Control virgen
Cola
Cola
NCR
NCR
NCR
NCR
Extremidad posterior
Dorso
Pared torácica
Extremidad anterior
Cuello
Cuello

(B) Rata que no amamanta (18 días después del parto)

(C) Rata que amamanta (19 días después del parto)

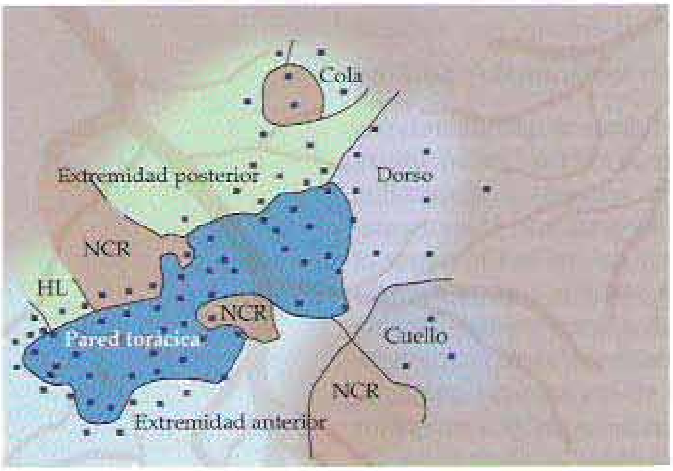

Cola
Extremidad posterior
Dorso
NCR
HL
NCR
Pared torácica
Cuello
NCR
Extremidad anterior

Fig. 29-9. Cambios en la representación cortical de la pared torácica en la corteza somatosensitiva primaria de la rata durante la lactancia. **A.** Pared torácica de la rata hembra; los puntos marcan la posición de los pezones. **B.** Diagrama de la corteza somatosensitiva en una rata control que no amamanta, que muestra la cantidad de corteza activada normalmente por la estimulación en la pared torácica. Los cuadrados marcan las penetraciones de los electrodos; los colores indican la representación estimada. **C.** Diagrama similar en una rata que amamanta a los 19 días después del parto. Obsérvese la expansión de la representación de la pared torácica. NCR, sin respuesta cutánea. **D.** Histograma de los tamaños de los campos receptivos de neuronas aisladas en ratas control que no amamantan, ratas que amamantan y ratas control vírgenes. Los tamaños de los campos receptivos de las neuronas en las madres que amamantan están disminuidos. (B-C, tomados de Xerri y col., 1994.)

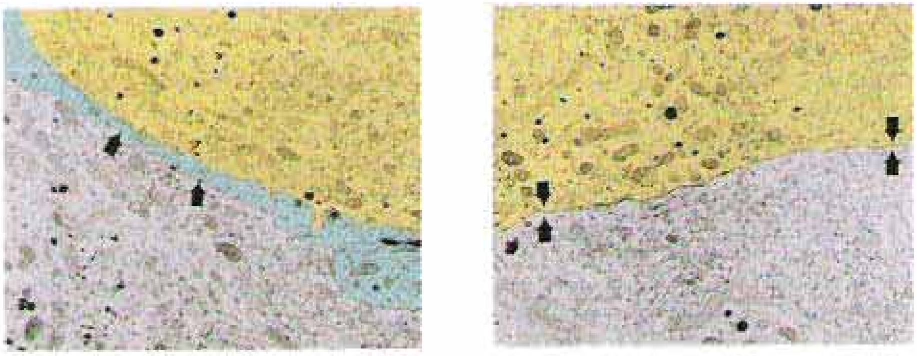


Fig. 29-10. Cambios en las neuronas del núcleo supraóptico de la rata durante la lactancia. *Izquierda*: antes del nacimiento las neuronas relevantes y sus dendritas están aisladas entre sí por las prolongaciones astrocíticas (azul). *Derecha*: durante el amamantamiento de los pequeños, las prolongaciones astrocíticas se separan, y las neuronas y sus dendritas muestran una aposición estrecha (*pares de flechas*) que permite que se formen sinapsis entre las neuronas adyacentes (véase cap. 5). (Tomado de Modney y Hatton, 1990.)

Bajo la influencia del medio ambiente hormonal prevalente durante el nacimiento y la lactancia, las prolongaciones gliales se retraen y las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina quedan acopladas eléctricamente por uniones en brecha (fig. 29-10). Antes de que la hembra dé a luz, estas neuronas descargan en forma independiente; sin embargo, durante la lactancia, lo hacen en forma sincrónica, y liberan pulsos de oxitocina en la circulación materna. Estas oleadas de oxitocina producen la contracción de los músculos lisos en las glándulas mamarias, y por ende la eyección de leche. Es interesante señalar que se piensa que los cambios están mediados por indicios olfatorios, ya que se pueden inducir circuitos de amamantamiento en hembras vírgenes simplemente al colocarlas en la vecindad de los cachorros.

Estos ejemplos de plasticidad del adulto sugieren que algunos de los circuitos sexuales del encéfalo son maleables no sólo durante el desarrollo, sino en cierta medida toda la vida bajo los efectos de la experiencia y el medio hormonal cambiante.

Resumen

Las diferencias en el comportamiento de las hembras y los machos que varían desde la copulación hasta la cognición se relacionan con divergencias en las estructuras encefálicas. Si bien la base neural para estos dimorfismos sexuales es mucho más clara en los animales de experimentación, las pruebas de las diferencias relacionadas con el sexo en el encéfalo humano han crecido rápidamente en los últimos años. La región del encéfalo en la que se desarrollan los dimorfismos estructurales más claros es el hipotálamo anterior, que gobierna el comportamiento reproductivo. En ratas y monos los núcleos de esta región desempeñan una función no sólo en la mecánica del sexo, sino también en el deseo sexual, la relación parental y la orientación sexual. En el roedor los dimorfismos sexuales se desarrollan fundamentalmente como resultado de la acción hormonal sobre las neuronas durante el desarrollo en fase temprana. Sobre la base de la fuerza de este conocimiento acerca del desarrollo sexual en animales de experimentación, se propusieron explicaciones neurobiológicas para distintos comportamientos sexuales humanos. Estos modelos aún son controvertidos porque los dimorfismos sexuales del encéfalo humano y su importancia funcional no se establecieron del todo ni se conocen bien. Además, sólo se han reproducido algunos de estos estudios. No obstante, parece probable que un conocimiento más profundo de cómo influye el interjuego dinámico entre comportamiento, genética, hormonas y medio ambiente en el encéfalo durante toda la vida finalmente explique la fascinante serie continua de la sexualidad humana.

Lecturas adicionales

Revisiones

Blacklees, M., A. Charuvastra, A. Derryck, A. Fausto Sterling, K. Lauzanne y E. Lee (2000) How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. A J. Human Biol. 12:151-166.

McLusky, N. J. y F. Naftolin (1981) Sexual differentiation of the central nervous system. Science 211:1294-1302.

McEwen, B. S. (1999) Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. PNAS 96: 7128-7129.

Smith, C. L. y B. W. O' Malley (1999) Evolving concepts of selective estrogen receptor action: From basic science to clinical applications. Trends Endocrinol. Metab. 10: 299-300.

Swaab, D. F. (1992) Gender and sexual orientation in relation to hypothalamic structures. Horm. Res. 38 (Suppl. 2): 51-61.

Swaab, D. F. y M. A. Hofman (1984) Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. En Progress in Brain Research, vol. 61, G. J. De Vries (ed.). Amsterdam: Elsevier, pp. 361-374.

Artículos originales importantes

Allen, L. S., M. Hines, J. E. Shryne y R. A. Gorski (1989) Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. J. Neurosci. 9: 497-506.

Allen, L. S., M. F. Richey, Y. M. Chai y R. A. Gorski (1991) Sex differences in the corpus callosum of the living human being. J. Neurosci. 11.933-942.

Beyer, C., B. Eusterschulte, C. Pilgrim, y I. Reisert (1992) Sex steroids do not alter sex differences in tyrosine hydroxylase activity of dopaminergic neurons in vitro. Cell Tissue Res. 270: 547-552.

Breedlove, S. M. y A. P. Arnold (1981) Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: Response to adult hormone manipulation, absence in androgen-insensitive rats. Brain Res. 225: 297-307.

Byne, W., M. S. Lasco, E. Kemether, A. Shinwari, L. Jones y S. Tobet (2000) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: Assessment for sexual variation in volume and neuronal size, density, and number. Brain Res. 856: 254-258.

Byne, W., S. Tobet L. A. Mattiace, M. S. Lasco, E. Kemether, M. A. Edgar, S. Morgello, M. S. Buchbaum y L. B. Jones (2002) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: An investigation of variation with sex, sexual orientation, and FV status. Horm. Behav. 40: 86-92.

Cooke, B. M., G. Tabibnia y S. M. Breedlove (1999) A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. PNAS 96: 7538-7540.

DeVries, G J., W. E. Rissman, R. B. Simmerly, L. Y. Yang, E. M. Scordalakes, C. J. Auger A. Swain, R. Lovell-Badge, P. S. Burgoyne y A. P. Arnold (2002) A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. J. Neurosci. 22: 9005-9014.

Forger, N. G. y S. M. Breedlove (1987) Motoneuronal death during human fetal development. J. Comp. Neurol. 264: 118-122.

Frederiksе, M. E., A. Lu, E. Aylward, P. Barta y G. Pearlson (1999) Sex differences in the inferior parietal lobule. Cerebral Cortex 9: 896-901.

Gorski, R. A., J. H. Gordon, J. E. Shryne y A. M. Southam (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. Brain Res. 143: 333-346.

Gron, G., A. P. Wunderlich, M. Spitzer, R. Tomczak, y M. W. Riepe (2000) Brain activation during human navigation: Gender different neural networks as substrate of performance. Nat. Neurosci. 3: 404-408.

LeVay, S. (1991) A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 253: 1034-1037.

Lasco, M. S., T. J. Jordan, M. A. Edgar, C. K. Petito y W. Byne (2002) A lack of dimorphism of sex or sexual orientation in the human anterior commissure. Brain Res. 936: 95-98.

Meyer-Bahlburg, H. F. L., A. A. Ehrhardt L. R. Rosen y R. S. Gruen (1995) Prenatal estrogens and the development of homosexual orientation. Dev. Psych. 31:12-21.

Modney, B. K. y G. I. Hatton (1990) Motherhood modifies magnocellular neuronal interrelationships in functionally meaningful ways. In *Mammalian Parenting*, N. A. Krasnegor and R. S. Bridges (eds.). New York: Oxford University Press, pp. 306-323.

Raisman, G. y P. M. Field (1973) Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. Brain Res. 54: 1-29.

Rossell, S. L., E. T. Bullmore, S. C. R. Williams y A. S. David (2002) Sex differences in functional brain activation during a lexical visual field task. Brain Lang. 80: 97-105.

Swaab, D. F. y E. Fliers (1985) A sexually dimorphic nucleus in the human brain. Science 228: 1112-1115.

Wallen, K. (1996) Nature needs nurture: The interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in Rhesus monkeys. Horm. Behav. 30: 364-378.

Woolley, C. S. y B. S. McEwen (1992) Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. J. Neurosci. 12: 2549-2554.

Xerri, C., J. M. Stern y M. M. Merzenich (1994) Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. J. Neurosci. 14: 1710-1721.

Zhou, J.-N., M. A. Hofman, L. J. G. Gooren y D. F. Swaab (1995) A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature 378: 68-70.

Libros

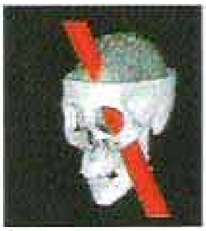
Fausto-Sterling, A. (2000) *Sexing the Body.* New York: Basic Books.

Goy, R. W. y B. S. Mcewen (1980 *Sexual Differentiation of the Brain.* Cambridge, MA: MIT Press.

LeVay, S. (1993) *The Sexual Brain.* Cambridge, MA: MIT Press.

LeVay, S. y S. M. Valente (2003). *Human Sexuality.* Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Capítulo 30



La memoria

Aspectos generales

Una de las funciones complejas más fascinantes del encéfalo es la capacidad para almacenar la información provista por la experiencia y recuperar gran parte de ella a voluntad. Sin esta capacidad, muchas de las funciones cognitivas explicadas en los capítulos anteriores no se desarrollarían. *Aprendizaje* es el nombre dado al proceso por el que el sistema nervioso adquiere nueva información que se observa mediante cambios en el comportamiento. La *memoria* se refiere a la codificación, el almacenamiento y la recuperación de la información aprendida. Igualmente interesante (e importante) es la capacidad normal para olvidar la información. El olvido patológico o amnesia ha sido especialmente instructivo sobre las características neurológicas de la memoria; la amnesia se define como la incapacidad para aprender información nueva o recuperar la información que ya se adquirió. La importancia de la memoria en la vida cotidiana convirtió el conocimiento de estos distintos fenómenos en uno de los desafíos principales de la neurociencia moderna, que recién ha comenzado a ser descubierto. Los mecanismos de plasticidad que proporcionan las bases celulares y moleculares posibles de ciertos aspectos del almacenamiento de la información se consideraron en los capítulos 22 a 24. En este capítulo se resume la organización más amplia de la memoria humana, se evalúan las manifestaciones clínicas principales de los trastornos de la memoria y se consideran las implicaciones de estos trastornos para comprender finalmente la memoria humana en términos más detallados.

Categorías cualitativas de la memoria humana

Los seres humanos tienen por lo menos dos sistemas cualitativamente diferentes de almacenamiento de la información que se denominan en general **memoria declarativa** y **memoria no declarativa** (fig. 30-1; véase también recuadro A). La primera es el almacenamiento (y la recuperación) de material que está disponible para la conciencia y que puede expresarse mediante el lenguaje (por ende, "declarativo"). Son ejemplos de la memoria declarativa la capacidad para recordar un número de teléfono, una canción o las imágenes de algún acontecimiento pasado. Por otra parte, la memoria no declarativa (a veces llamada *memoria de procedimientos*) no se encuentra disponible para la conciencia, al menos no con cualquier detalle. Estos tipos de memoria implican habilidades y asociaciones que son, en su mayor parte, adquiridas y recuperadas en un nivel inconsciente. Recordar cómo se disca el teléfono, cómo se canta una canción, cómo se inspecciona eficientemente una escena o cómo se realizan las muchas asociaciones que se desarrollan de forma continua son todos ejemplos dentro de esta categoría. Es difícil o imposible explicar cómo hacemos estas cosas, y no estamos conscientes de memoria particular alguna

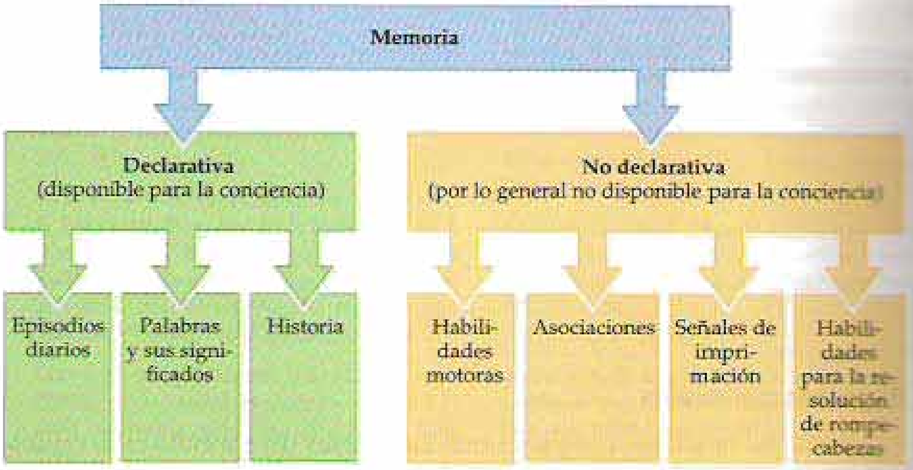

Memoria
Declarativa
(disponible para la conciencia)
No declarativa
(por lo general no disponible para la conciencia)
Episodios diarios
Palabras y sus significados
Historia
Habilidades motoras
Asociaciones
Señales de imprimación
Habilidades para la resolución de rompecabezas

Fig. 30-1. Categorías cualitativas principales de la memoria humana. La memoria declarativa involucra aquella que puede llevarse hasta la conciencia y expresarse como acontecimientos, imágenes, sonidos recordados, etc. La memoria no declarativa o procedural comprende las habilidades motoras, las cognitivas, el condicionamiento clásico simple, los efectos de la imprimación y otra información que se adquiere y recupera en forma inconsciente.

mientras las hacemos. De hecho, pensar acerca de estos actos en realidad puede inhibir la capacidad para realizarlos con eficiencia (pensar cómo se golpea exactamente una pelota de tenis o cómo se realiza un swing de golf a menudo empeora las cosas).

Aunque tiene sentido dividir el aprendizaje y la memoria humanos en categorías basadas en la accesibilidad de la información almacenada para el conocimiento consciente, esta distinción se torna problemática cuando se consideran los procesos del aprendizaje y la memoria en los animales. Desde el punto de vista evolutivo, es poco probable que la memoria declarativa surgiera de novo en los seres humanos con el desarrollo del lenguaje. Si bien algunos investigadores argumentan a favor de diferentes clasificaciones en los seres humanos y otros animales, en ciertos estudios recientes se sugiere que operan procesos de la memoria similares en todos los mamíferos y que estas funciones son cubiertas por circuitos neurales homólogos. En otros mamíferos la memoria declarativa en los casos típicos se refiere al almacenamiento de la información que en principio pueda declararse por medio del lenguaje (p. ej., "el queso está en la caja de la esquina") y que depende de la integridad del lóbulo temporal medial y sus estructuras asociadas (que se explican más adelante en el capítulo). Al igual que en los seres humanos, se puede considerar que la memoria no declarativa en otros animales se refiere al aprendizaje y el almacenamiento de las asociaciones sensitivas y las habilidades motoras que no son dependientes de las porciones temporales mediales del encéfalo.

Categorías temporales de la memoria

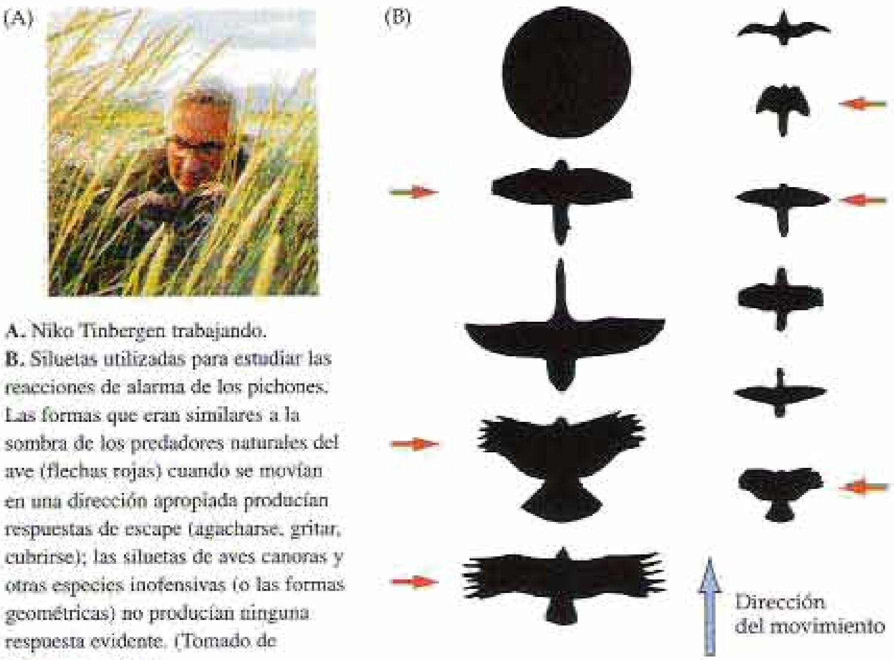
Además de los tipos de memoria definidos por la naturaleza de lo que se recuerda, la memoria también puede categorizarse de acuerdo con el *tiempo* durante el cual es eficaz. Si bien los psicólogos y los neurobiólogos siguen discutiendo los detalles, en general se aceptan tres clases temporales de memoria (fig. 30-2). La primera es la **memoria inmediata**, que define a la capacidad habitual para mantener en la mente experiencias durante fracciones de segundo. La capacidad de la memoria inmediata es muy grande y cada modalidad sensitiva (visual, verbal, táctil, etc.) parece tener su propio registro de memoria.

La **memoria de trabajo**, segunda categoría temporal, es la capacidad para mantener en la mente la información durante segundos o minutos una vez

Recuadro A

Memoria filogenética

Una categoría de información que por lo general no se considera en los relatos convencionales son las memorias que se originan en la experiencia de las especies en el transcurso de eones, establecidos por la selección natural que actúa sobre los mecanismos celulares y moleculares del desarrollo neural. Esta información almacenada no depende de la experiencia posnatal, sino de lo que ha encontrado típicamente una especie dada en su medio ambiente. Esta "memoria" no tiene menos consecuencias que la adquirida por la experiencia individual y es probable que tenga mucha biología subyacente en común con la memoria establecida durante la vida de un individuo. (Después de todo, las memorias filogenéticas y ontogenéticas se basan en la conectividad neuronal.)



A. Niko Tinbergen trabajando.
B. Siluetas utilizadas para estudiar las reacciones de alarma de los pichones. Las formas que eran similares a la sombra de los predadores naturales del ave (flechas rojas) cuando se movían en una dirección apropiada producían respuestas de escape (agacharse, gritar, cubrirse); las siluetas de aves canoras y otras especies inofensivas (o las formas geométricas) no producían ninguna respuesta evidente. (Tomado de Tinbergen, 1969.)

La información acerca de la experiencia de las especies, según lo expresa el comportamiento endógeno o "instintivo", puede ser muy sofisticada, como se aprecia en los ejemplos recogidos por los etólogos en una amplia gama de animales, incluidos los primates. Los casos mejor estudiados de estos comportamientos son los que se desarrollan en las aves jóvenes. Los pichones llegan al mundo con un conjunto elaborado de comportamientos innatos. En primer lugar está el comportamiento complejo que permite al ave joven salir del huevo. Después de la eclosión, distintos comportamientos adicionales indican cuánto de su vida temprana depende de la información heredada. Los pichones de las especies precoces "saben" cómo arreglarse con el pico, picotear, abrir sus picos y llevar a cabo otros distintos actos complejos de inmediato. En algunas especies, los pichones automáticamente se agachan en el nido cuando un halcón pasa por encima de sus cabezas pero son visibles para el vuelo de un pájaro inofensivo. Konrad Lorenz y Niko Tinbergen utilizaron siluetas sostenidas con la mano para explorar este fenómeno en gaviotas argénteas sin experiencia, como se ilustra en la figura que se muestra aquí. "Pronto fue evidente", escribió Tinbergen, "que [...] la reacción era principalmente hacia la forma. Cuando el modelo tenía un cuello corto de modo que protruía poco por delante de la línea de las alas, generaba alarma, sin importar la forma exacta del maniquí". Evidentemente, en el sistema nervioso de esta especie se crea la memoria de cómo se ve la sombra de un predador. Los ejemplos en los primates involucran el temor innato que tienen los monos recién nacidos a las serpientes y a los objetos amenazantes.

A pesar de la atención relativamente escasa que se presta a este aspecto de la memoria, es probable que sea el componente más importante de la información almacenada en el encéfalo el que determina si un individuo sobrevive o no el tiempo suficiente como para reproducirse.

Bibliografía

Tinbergen, N. (1969) *Curious Naturalists*. Garden City, NY: Doubleday.

Tinbergen, N. (1953) *The Herring Gull's World*. New York: Harper & Row.

Lorenz, K. (1970) *Studies in Animal and Human Behavior*. (Traducido por R. Martin.) Cambridge, MA: Harvard University Press.

Dukas, R. (1998) *Cognitive Ecology*. Chicago: University of Chicago Press.

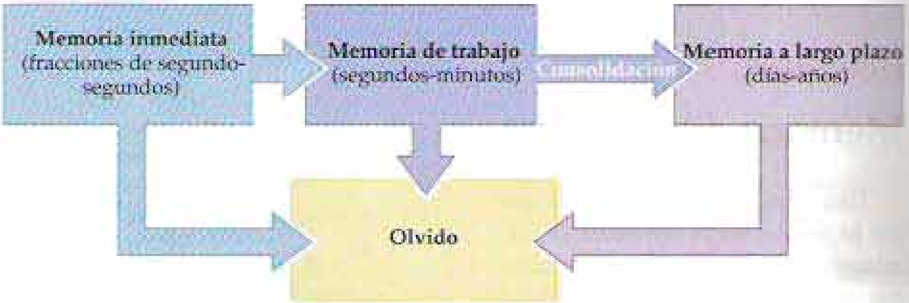

Memoria inmediata (fracciones de segundo-segundos)
Memoria de trabajo (segundos-minutos)
Consolidación
Memoria a largo plazo (días-años)
Olvido

Fig. 30-2. Categorías temporales principales de la memoria humana.

pasado el momento presente. Un ejemplo cotidiano es buscar un objeto perdido; la memoria de trabajo permite proseguir eficazmente la búsqueda y evitar los lugares que ya se inspeccionaron. Una forma convencional de evaluar la integridad de la memoria de trabajo junto a la cama del paciente es presentar una serie de números ordenados de manera aleatoria que el paciente debe repetir; sorprendentemente, la "capacidad de números" normal es sólo de 7-9.

La tercera categoría temporal es la **memoria a largo plazo** que implica la retención de la información en una forma más permanente de almacenamiento durante días, semanas o incluso durante toda la vida. Hay acuerdo general en que el denominado **engrama** –el sustrato físico de la memoria a largo plazo en la maquinaria neuronal– depende de los cambios a largo plazo en la eficacia de transmisión de las conexiones sinápticas relevantes, o de la proliferación y el reordenamiento real de estas conexiones o de ambas. Como se explicó en el capítulo 24, hay buenas razones para pensar que se desarrollan estas dos variedades de cambios sinápticos.

Las pruebas de la transferencia continua de información desde la memoria de trabajo hasta la memoria a largo plazo o **consolidación** (fig. 30-2), se aprecia en el fenómeno de la **imprimación**. En los casos típicos, ésta se demuestra si se presenta a los individuos un conjunto de elementos a los que están expuestos bajo pretensiones falsas. Por ejemplo, se les puede dar una lista de palabras con la instrucción de que los individuos identifiquen alguna característica que en realidad es extraña al experimento (p. ej., si las palabras son verbos, adjetivos o sustantivos). Cierto tiempo después (p. ej., al día siguiente) los mismos individuos reciben una prueba diferente en la que se les solicita que completen las letras que faltan en palabras con las letras que les vengan a la mente. En realidad, en la lista de la prueba se incluyen fragmentos de palabras que se presentaron en la primera prueba, mezclados entre fragmentos que no fueron presentados. Los individuos completan las letras para formar las palabras que se presentaron antes a una velocidad más rápida de la esperada por azar, aun cuando no tienen memoria específica de las palabras que se vieron inicialmente; más aún, completan más rápido las letras de las palabras que se les presentaron antes que las palabras nuevas. Con la imprimación se demuestra que la información presentada antes es influyente, aun cuando se encuentren inconscientes por completo de su efecto sobre el comportamiento ulterior. Es bien conocida la importancia de la imprimación –al menos intuitivamente– para los publicistas, los maestros, los cónyuges y otras personas que desean influir en la forma en que pensamos y actuamos.

A pesar de la prevalencia de esa transferencia, la información almacenada en este proceso no es particularmente confiable. Por ejemplo, considere-

CUADRO 30-1.
Falibilidad de la memoria humana [a]

(A) Lista inicial de palabras	*(B) Lista de prueba ulterior*
golosina	gusto
ácido	punto
azúcar	dulce
amargo	chocolate
bueno	azúcar
gusto	rico
diente	
rico	
miel	
gaseosa	
chocolate	
corazón	
tarta	
comer	
pastel de frutas	

[a] Después de escuchar las palabras de la lista A leídas en voz alta, se solicitó a los individuos que identificaran qué elementos de la lista B también estaban en la lista A. Véanse los resultados en el texto.

mos la lista de las palabras del cuadro 30-1A. Si se lee la lista a un grupo de estudiantes a los que se les solicita de inmediato que identifiquen cuáles de los distintos elementos estaban en la lista original y cuáles no (cuadro 30-1B), el resultado es sorprendente. En los casos típicos, alrededor del 50% de los estudiantes comunica que la palabra "dulce" se incluyó en la lista en el cuadro 30-1A; más aun, están muy seguros de ello. Presumiblemente el mecanismo de este "reconocimiento" erróneo son las fuertes asociaciones que se realizaron previamente entre las palabras en la lista del cuadro 30-1A y la palabra "dulce", las cuales sesgan a los estudiantes a pensar que esta última era miembro del conjunto original. Indudablemente, los recuerdos, aun aquellos de los que estamos muy confiados, a menudo son falsos.

Importancia de la asociación en el almacenamiento de información

La capacidad humana normal para recordar información aparentemente sin significado es limitada (como se señaló, una serie de unos 7-9 números u otros elementos arbitrarios). Sin embargo, esta capacidad se puede aumentar en gran medida. Por ejemplo, un estudiante universitario que practicó durante algunos meses una hora al día la tarea de recordar números presentados aleatoriamente pudo recordar una serie de hasta unos 80 números (fig. 30-3). Lo logró en primer término por medio de la formación de subgrupos de series de números a los que otorgó fechas o momentos significativos en competencias de carrera –esencialmente, le dio a los elementos sin significado un contexto significativo– en las que él mismo participaba. Esta misma estrategia de *asociación* es utilizada por la mayoría de los "mnemonistas" profesionales, que asombran a las audiencias con sus aparentes hazañas prodigiosas realizadas con la memoria. Asimismo, un buen jugador de ajedrez puede recordar mejor la posición de muchas más piezas en un tablero examinado en forma breve que un jugador malo, presumiblemente porque las posiciones tienen mucho más significado para los individuos que conocen las complejidades del juego que para los neófitos (fig. 30-4). Por lo tanto, la capacidad de la memoria de trabajo depende mucho de lo que significa la información en cuestión para el individuo y de la facilidad con la que puede asociarla con la información que ya se almacenó.

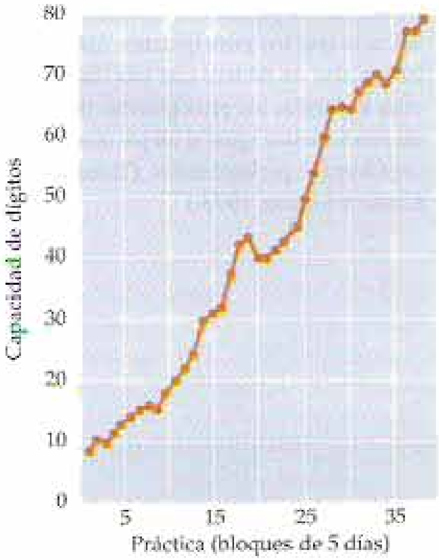


Fig. 30-3. Aumento de la memoria de dígitos mediante la práctica (y el desarrollo de estrategias de asociación). Durante muchos meses que involucran una hora de práctica diaria 3-5 días a la semana, este individuo aumentó su capacidad de dígitos desde 7 hasta 79 números. Se le leían dígitos al azar a una velocidad de uno por segundo. Cuando se recordaba correctamente una secuencia, se agregaba un dígito a la secuencia siguiente. (Tomado de Ericsson y col., 1980.)

La capacidad de los seres humanos para recordar información significativa en el curso normal de los acontecimientos es, de hecho, enorme. Consideremos a Arturo Toscanini, el antiguo director de la NBC Philharmonic Orchestra, que mantenía supuestamente en su cabeza las partituras completas de más de 250 obras para orquesta, así como la música y los libretos de alrededor de 100 óperas. Una vez, inmediatamente antes de un concierto en St. Louis, el primer fagotista se aproximó a Toscanini con cierta consternación porque acababa de descubrir que una de las teclas de su fagot se había roto. Después de un minuto o dos de concentración profunda, Toscanini se volvió hacia el fagotista alarmado y le informó que no era necesario preocuparse ya que esa nota no aparecía en las partes del fagot del programa de esa noche.

Un ejemplo paralelo de una memoria cuantitativa prodigiosa es la del matemático Alexander Aitken. Después de una carrera poco distinguida en la escuela primaria, Aitken de 13 años se sintió muy atraído por la manipulación de los números. En los cuatro años siguientes como desafío personal, intentó dominar el cálculo mental. Comenzó con la memorización el valor de π hasta 1.000 cifras y pronto pudo hacer cálculos mentales con tanta facilidad que se convirtió en una celebridad local. Cuando se le pedía que calculara el cuadrado de números de tres cifras, podía hacerlo casi de inmediato. Calculaba

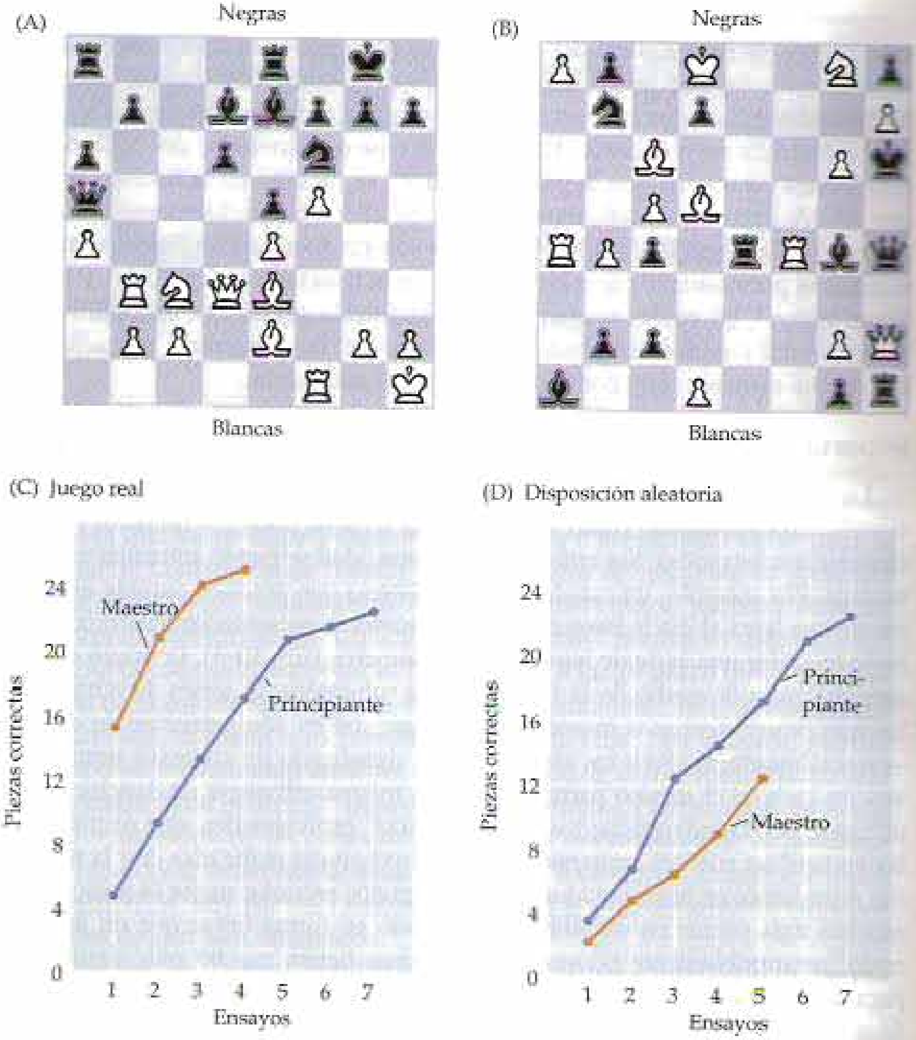


Fig. 30-4. La retención de la información presentada brevemente depende de la experiencia pasada, el contexto y la importancia percibida. **A.** Posición del tablero luego de la movida 21 de las blancas en el juego 10 del Campeonato Mundial de Ajedrez de 1985 entre A. Karpov (blancas) y G. Kasparov (negras). **B.** Disposición aleatoria de las mismas 28 piezas. **C, D.** Después de visualizar brevemente el tablero del juego real, los maestros reconstruyen las posiciones de las piezas con mucha mayor eficacia que los principiantes. Sin embargo, con un tablero con una disposición aleatoria, los principiantes tienen un rendimiento igual o mejor que los jugadores experimentados. (Tomado de Chase y Simon, 1973.)

la raíz cuadrada de hasta cinco dígitos en 2 o 3 segundos; supuestamente, el cuadrado de números de cuatro cifras le llevaba unos 5 segundos. Aitken continuó y se convirtió en profesor de Matemática en Edimburgo y finalmente fue elegido Becario en la Royal Society por sus contribuciones a la matemática numérica, la estadística y el álgebra de matrices. Aproximadamente a la edad de 30 años, comenzó a perder el entusiasmo por el "yoga mental", como llamaba a su inclinación. En parte, esto sucedió al darse cuenta de que el advenimiento de las calculadoras tornaba obsoleta su proeza (corría el año 1930). También descubrió que los últimos 180 dígitos de π que memorizó cuando era niño estaban equivocados; había tomado los valores del trabajo publicado por otro calculista mental, que erró en una época en que no había forma de controlar el valor correcto. De hecho, la hazaña de Aitken fue superada hace mucho. En 1981, un mnenomista hindú memorizó el valor de π hasta 31.811 cifras, sólo para ser superado por otro japonés que aumentó este récord, hasta 40.000 cifras algunos años después.

Los procesos mentales de Toscanini y Aitken en estas hazañas no eran el aprendizaje de memoria, sino el resultado de la fascinación que tienen los aficionados por sus intereses especiales (recuadro B). Si bien pocos pueden presumir de la proeza mnemónica de estos individuos, la capacidad humana para recordar las cosas que nos interesan profundamente –ya sean estadísticas de béisbol, tramas de telenovelas o detalles de la estructura encefálica– es asombrosa.

El olvido

Hace algunos años, en una votación se demostró que el 84% de los psicólogos estaba de acuerdo con la declaración de que "todo lo que aprendemos se almacena permanentemente en la mente, aunque a veces no son accesibles los detalles particulares". Es más probable que el 16% de los que pensaban de otro modo esté en lo correcto. El sentido común indica que si no fuera por el olvido, nuestro encéfalo estaría cargado con abundancia de información inútil que es codificada brevemente en nuestro "amortiguador" de memoria inmediata. De hecho, el encéfalo humano es muy bueno para el olvido. Además del rendimiento poco confiable en pruebas como el ejemplo del cuadro 30-1, en la figura 30-5 se muestra que el recuerdo del aspecto de un penique (ícono que en Inglaterra se observa miles de veces desde la infancia) en el mejor de los casos es dudoso, y que las personas olvidan gradualmente lo que vieron durante años (shows de TV, en este caso). Indudablemente olvidamos las cosas que no tienen importancia particular, y los recuerdos que no se utilizan se deterioran con el tiempo.

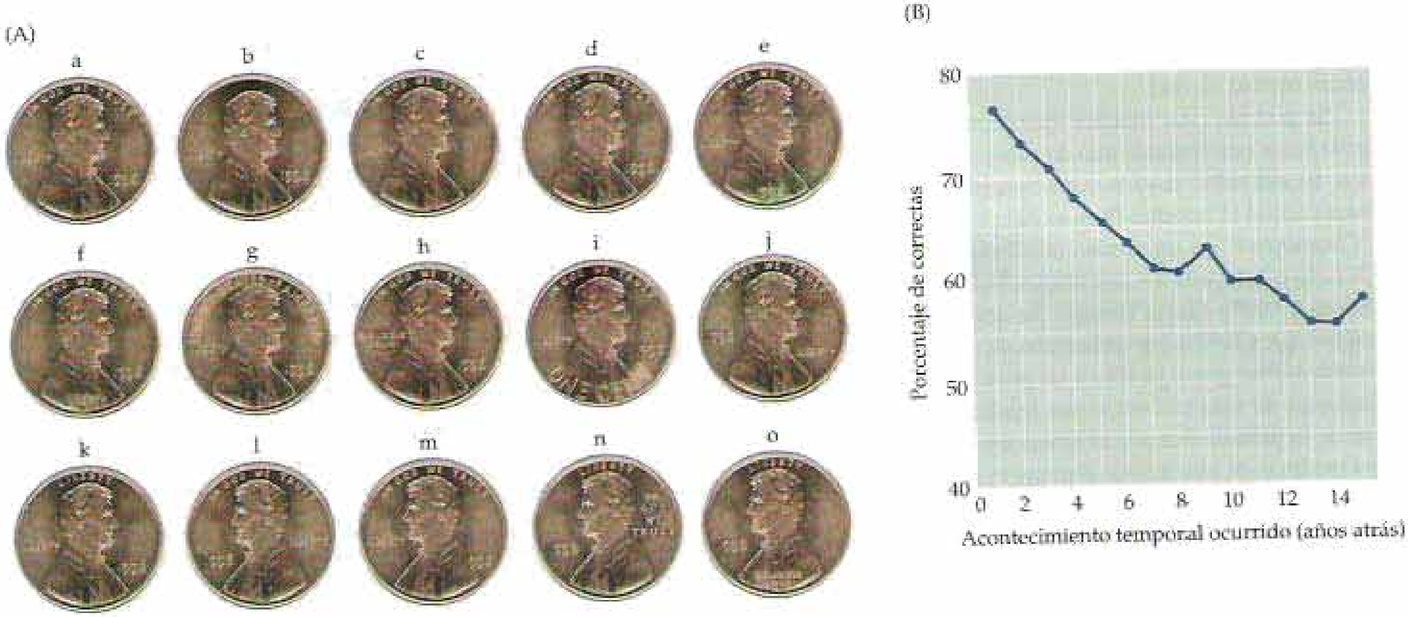


Fig. 30-5. Olvido. **A.** Diferentes versiones de la "cara" de un penique. A pesar de las innumerables exposiciones a este diseño familiar, pocas personas pueden seleccionar a (a) como la versión auténtica. Indudablemente, la información repetida no siempre se retiene. **B.** Se evaluó el deterioro de la memoria en el largo plazo en este ejemplo de una prueba de elección múltiple en la que se solicitó a los individuos que reconocieran los nombres de programas de televisión que habían sido transmitidos sólo durante una estación durante los últimos 15 años. El olvido de la información almacenada que ya no se utiliza evidentemente se desarrolla en forma gradual y progresiva con los años (rendimiento por azar = 25%). (A, tomado de Rubin y Kontis, 1983; B, tomado de Squire, 1989.)

Recuadro B

Síndrome de Savant

Se observa una fascinante anomalía del desarrollo de la memoria humana en individuos raros que hasta hace poco se denominaban *idiotas sabios*; la literatura actual tiende a utilizar la frase menos peyorativa, *síndrome de "savant"*. Estos pacientes son personas que por distintas razones aún poco conocidas (en los casos típicos, el daño encefálico en el período perinatal), presentan limitaciones graves en la mayoría de las actividades mentales pero son extraordinariamente competentes y mnemónicamente capaces en un dominio particular. La habilidad muy desproporcionada comparada con el resto de su vida mental limitada puede ser notable. En efecto, en estos individuos –cuyo talento especial puede ser el cálculo, la historia, el arte, el lenguaje o la música– suele diagnosticarse como retraso mental.

Se podrían citar muchos ejemplos, pero basta con resumir uno de estos casos. El individuo cuya historia resumimos recibió el nombre ficticio de "Christopher" en un estudio detallado llevado a cabo por los psicólogos Neil Smith y Ianthi-Maria Tsimpli. Se descubrió que Christopher presentaba un daño encefálico grave ya sólo a las pocas semanas de vida (tal vez como resultado de la rubéola durante el embarazo de su madre o de una anoxia durante el nacimiento; la historia es poco precisa a este respecto). Christopher había estado institucionalizado desde su infancia porque no podía cuidarse, no podía orientarse solo, presentaba escasa coordinación mano-ojo y otras deficiencias. Las pruebas en las escalas convencionales de CI fueron muy bajas, en coincidencia con su incapacidad general para afrontar la vida cotidiana. En diferentes ocasiones los puntajes en la Escala de Wechsler fueron de 42, 67 y 52.

A pesar de discapacidad mental grave, Christopher mostró un intenso interés por los libros desde los 3 años, sobre todo los que proporcionaban información fáctica y listas (p. ej., guías de teléfonos y diccionarios). Aproximadamente a los seis o siete años comenzó a leer artículos técnicos que su hermana traía a su casa a veces del trabajo, y mostraba una eficiencia sorprendente para los idiomas extranjeros. Su talento especial para la adquisición y el uso del lenguaje (área en la cual los "savants" a menudo se encuentran especialmente limitados) aumentó rápidamente. En los primeros años de la adolescencia, Christopher podía traducir y comunicarse en distintos idiomas en los que su habilidad podía ser desde rudimentaria hasta fluida; estos idiomas eran danés, holandés, finlandés, francés, alemán, griego moderno, hindú, italiano, noruego, polaco, portugués, ruso, español, sueco, turco y galés. Este nivel extraordinario de logro lingüístico es absolutamente notable dado que nunca tuvo entrenamiento formal en el lenguaje ni siquiera a nivel de la escuela primaria, y no podía jugar a tres en línea ni a las damas porque no podía comprender las reglas necesarias para mover en estos juegos.

La base neurobiológica de estos individuos poco comunes no se conoce. Sin embargo, es justo afirmar que es poco probable que los "savants" tengan una capacidad en sus áreas de habilidad que exceda la competencia de los individuos normalmente inteligentes que se concentran apasionadamente en un tema particular (damos varios ejemplos en el texto). Se presume que el intenso interés del "savant" en un dominio cognitivo particular se debe a que una o más regiones encefálicas siguen funcionando razonablemente bien. Sea debido a la retroalimentación social o la autosatisfacción, estos individuos claramente consumen gran parte de su tiempo y energía mental practicando la habilidad que pueden ejercitar más o menos normalmente. El resultado es que las asociaciones relevantes que realizan se tornan especialmente ricas, como lo demuestra el caso de Christopher.

Bibliografía

MILLER, L. K. (1989) *Musical Savants: Exceptional Skill in the Mentally Retarded.* Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associations.

SMITH, N. Y I.-M. TSIMPLI (1995) *The Mind of a Savant: Language Learning and Modularity.* Oxford, England: Basil Blackwell Ltd.

HOWE, M. J. A. (1989) *Fragments of Genius: The Strange Feats of Idiots Savants.* Routledge, New York: Chapman and Hall.

La capacidad de olvidar la información poco importante puede ser tan fundamental para la vida normal como retener la información significativa. Un tipo de prueba para esta presunción son los extraños individuos que tienen dificultad con el proceso normal de borrar la información. Tal vez el caso mejor conocido sea el de un individuo estudiado durante varias décadas por el psicólogo ruso A. R. Luria, quien se refería a este hombre simplemente como "S". La descripción de Luria de uno de los primeros encuentros brinda alguna idea de por qué S, entonces periodista, era tan interesante:

CUADRO 30-1.

Causas de amnesia

Causas	*Ejemplos*	*Sitio del daño*
Oclusión vascular de ambas arterias cerebrales posteriores	Paciente R.B. (Recuadro C)	Lóbulo temporal medial, el hipocampo en particular
Tumores de la línea media	-	Tálamo medial bilateral (hipocampo y otras estructuras relacionadas si el tumor es lo suficientemente grande)
Traumatismo	Paciente N.A. (Recuadro C)	Lóbulo temporal medial bilateral
Cirugía	Paciente H.M. (Recuadro C)	Lóbulo temporal medial bilateral
Infecciones	Encefalitis herpética	Lóbulo temporal medial bilateral
Deficiencia de vitamina B_1	Síndrome de Korsakoff	Tálamo medial y cuerpos mamilares
Terapia electroconvulsivante para la depresión	-	No se conoce con certeza

> Le di a S una serie de palabras, luego números y luego letras, los que le leí lentamente o le presenté de modo escrito. S leyó o escuchó con atención y luego repitió el material como se le había presentado. Aumenté la cantidad de elementos en cada serie y le di hasta treinta, cincuenta o incluso setenta palabras o números, pero esto tampoco le ofreció dificultad alguna. Él no necesitaba aprender ningún material de memoria; si yo le daba una serie de palabras o números leyéndolos de forma lenta y clara, él escuchaba con atención, a veces me solicitaba que me detuviera y pronunciara una palabra más claramente o, si tenía dudas acerca de si había escuchado una palabra correctamente, me pedía que la repitiera. Durante el experimento era habitual que cerrara los ojos o mirara al vacío, y fijara su vista en un punto; cuando el experimento concluía, solicitaba que nos detuviéramos mientras volvía sobre el material en su mente para verificar si lo había retenido. En adelante, sin mediar otr pausa, él reproducía la serie que yo le había leído.
>
> A. R. Luria (1987), *The Mind of a Mnemonist*, pp. 9-10

Sin embargo, la memoria extraordinaria de S no siempre le respondía bien. Tenía dificultad para desocupar su mente de la información trivial sobre la que tendía a concentrarse, a veces hasta el punto de la discapacidad. Como lo expresó Luria:

> Así, intentar comprender un fragmento de un texto, recoger la información que contiene (lo que otras personas logran si señalan lo que es más importante) se convierte en un procedimiento tortuoso para S, una lucha contra las imágenes que tienden a aflorar en su mente. De este modo se probó que estas imágenes podían ser tanto un obstáculo como un auxiliar para el aprendizaje, e impedían que S se concentrara en lo que era esencial. Más aún, dado que estas imágenes tendían a aparecer en forma forzosa y producían aun más imágenes, se veía tan desorientado que se veía forzado a reiniciar y volver a pensar todo el pasaje. En consecuencia, un fragmento simple o una frase, por ejemplo, se convertían en una tarea de Sísifo.
>
> *Ibid*, p. 113

Si bien el olvido es un proceso mental normal y aparentemente esencial, puede ser patológico y constituye un trastorno denominado **amnesia**. Algunas de las causas de pérdida de memoria se enumeran en el cuadro 30-2. La incapacidad para establecer nuevos recuerdos luego de una lesión neurológica se denomina **amnesia anterógrada**, mientras que la dificultad para recuperar los recuerdos establecidos antes de la neuropatología precipitante se denomina **amnesia retrógrada**. Estos tipos de olvido a menudo se presentan juntos, pero pueden estar disociados en distintas circunstancias. Las amnesias que siguen a lesiones bilaterales del lóbulo temporal y el diencéfalo nos proporcionaron ideas particulares sobre dónde y de qué modo se forman y almacenan al menos algunas categorías de la memoria, como se explica en la sección siguiente.

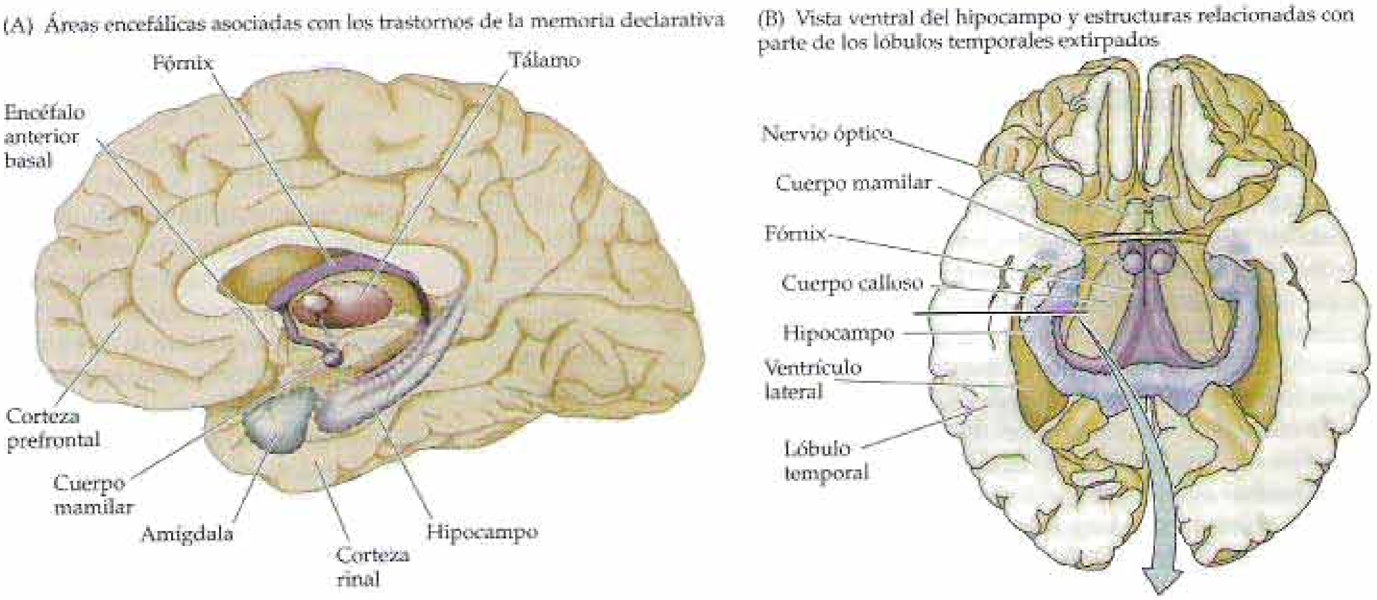
Sistemas encefálicos que subyacen a la formación de la memoria declarativa

Hay tres casos clínicos extraordinarios que fueron especialmente reveladores acerca de los sistemas encefálicos responsables del almacenamiento a corto plazo y la consolidación de la información declarativa, y actualmente resultan familiares a los neurólogos y a los psicólogos como los pacientes H.M., N.A. y R.B. (recuadro C). Tomados en conjunto, ellos proporcionan pruebas fundamentales de la importancia de las estructuras diencefálicas de la línea media y temporales mediales –el **hipocampo**, en particular– para establecer nuevas memorias declarativas (fig. 30-6). Estos pacientes también demuestran que hay un sustrato anatómico diferente para las amnesias anterógrada y retrógrada, dado que en cada uno de estos individuos, la memoria para los acontecimientos *previos* al episodio precipitante estaba en su mayor parte retenida.

La deficiencia devastadora es (o fue, en el caso de R.B.) la incapacidad para establecer nuevos recuerdos. La amnesia retrógrada, la pérdida de memoria para los acontecimientos que precedieron a la lesión o la enfermedad, es la más típica de las lesiones generalizadas asociadas con el traumatismo de cráneo y los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (recuadro D). Si bien se puede desarrollar cierto grado de amnesia retrógrada, con las lesiones más focales que producen amnesia anterógrada, presumiblemente el almacenamiento a largo plazo de la memoria está distribuido en todo el encéfalo (véase la sección siguiente). Por lo tanto, el hipocampo y las estructuras diencefálicas relacionadas indicadas en la figura 30-6 forman y consolidan la memoria declarativa que finalmente se almacena en otros sitios.

Otras causas de amnesia también proporcionaron ciertas ideas sobre las partes del encéfalo que son relevantes para distintos aspectos de la memoria (véase cuadro 30-2). Por ejemplo, el **síndrome de Korsakoff** se desarrolla en alcohólicos crónicos como resultado de la deficiencia de tiamina (vitamina B_1). En estos casos se produce una pérdida bilateral de tejido encefálico en los cuerpos mamilares y el tálamo medial, por razones que no se conocen bien.

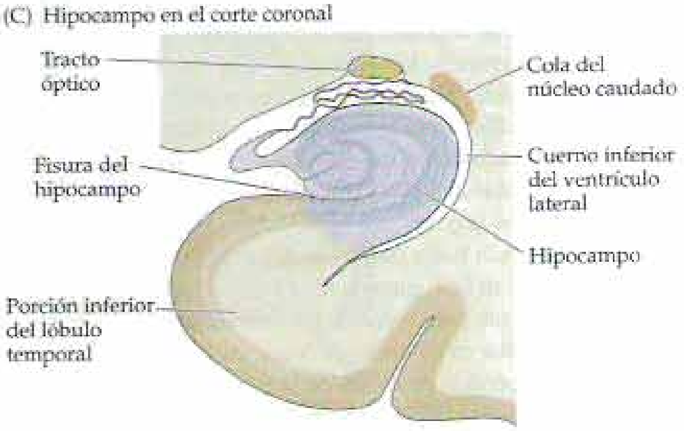
En algunos estudios realizados en animales con lesiones en el lóbulo temporal medial se corroboraron en gran parte estos hallazgos con pacientes humanos. Por ejemplo, en una prueba del presunto equivalente de la formación de la memoria declarativa en los animales se colocaron ratas en una piscina llena de agua opaca, lo que oculta así una plataforma sumergida; obsérvese que la piscina está rodeada por reparos visuales sobresalientes (fig. 30-7). Al inicio, las ratas normales buscan aleatoriamente hasta que encuentran la plata-



(A) Áreas encefálicas asociadas con los trastornos de la memoria declarativa

(B) Vista ventral del hipocampo y estructuras relacionadas con parte de los lóbulos temporales extirpados

Fórnix
Tálamo
Encéfalo anterior basal
Corteza prefrontal
Cuerpo mamilar
Amígdala
Corteza rinal
Hipocampo
Nervio óptico
Cuerpo mamilar
Fórnix
Cuerpo calloso
Hipocampo
Ventrículo lateral
Lóbulo temporal



(C) Hipocampo en el corte coronal

Tracto óptico
Cola del núcleo caudado
Fisura del hipocampo
Cuerno inferior del ventrículo lateral
Hipocampo
Porción inferior del lóbulo temporal

Fig. 30-6. Áreas encefálicas que, cuando se dañan, tienden a originar trastornos de la memoria declarativa. Por inferencia, la memoria declarativa normalmente se basa en la actividad fisiológica de estas estructuras. **A.** Algunos estudios de pacientes amnésicos mostraron que la formación de la memoria declarativa depende de la integridad del hipocampo y sus conexiones subcorticales con los cuerpos mamilares y el tálamo dorsal. **B.** Diagrama que muestra la localización del hipocampo en una vista de corte en el plano horizontal. **C.** El hipocampo como aparecería en un corte histológico en el plano coronal, aproximadamente en el nivel indicado por la línea en **B**.

Recuadro C

Casos clínicos que ponen en evidencia el sustrato anatómico de la memoria declarativa

El caso de H.M.

H.M. había sufrido crisis menores desde los 10 años y crisis mayores desde los 16 años. A los 27 años se sometió a una cirugía para corregir su epilepsia cada vez más debilitante. Egresado de la escuela secundaria, H.M. había trabajado como técnico en una pequeña empresa de electricidad hasta poco antes del momento de su operación. Sus ataques comprendían convulsiones generalizadas con mordedura de lengua, incontinencia y pérdida de conocimiento (todo esto típico de las crisis de gran mal). A pesar de distintos tratamientos farmacológicos, las crisis siguieron sin control y su intensidad aumentó. Algunas semanas antes de la cirugía, H.M. no podía trabajar y debió abandonar su empleo.

El 1° de septiembre de 1953, los cirujanos realizaron una resección bilateral del lóbulo temporal medial en la que se extirpó la amígdala, el uncus, la circunvolución hipocampal y los dos tercios anteriores del hipocampo. En ese momento no se sabía que una cirugía bilateral de ese tipo causaría un defecto profundo de la memoria. Sin embargo, se observó una amnesia grave con la recuperación de H.M. de la operación y su vida cambió en forma radical.

El primer examen psicológico formal de H.M. se realizó casi 2 años después de la operación, momento en el cual aún se observaba un déficit profundo de memoria. Por ejemplo, inmediatamente antes del examen, H.M. había estado hablando con el psicólogo; sin embargo, algunos minutos más tarde no tenía ningún recuerdo de esta experiencia y negaba que alguien le hubiera hablado. Dio como fecha marzo de 1953 y parecía haber olvidado que había sido operado o se había vuelto discapacitado como consecuencia de ello. No obstante, su puntaje en la Wechsler-Bellevue Intelligence Scale era de 112, valor que no difería significativamente de su CI preoperatorio. Distintas pruebas psicológicas no permitieron revelar deficiencia en percepción, pensamiento abstracto o razonamiento; parecía muy motivado y, en el contexto de la conversación casual, normal. Lo que es importante, también fueron buenos los resultados en las pruebas de capacidad para aprender habilidades nuevas, como la escritura en espejo o la resolución de rompecabezas (o sea que su capacidad para formar memorias procedurales estaba intacta). Más aún, podía evocar sus primeros recuerdos fácilmente, lo que mostraba que las estructuras extirpadas durante la operación de H.M. no constituían un depósito permanente para esa información. Sin embargo, en la Wechsler Memory Scale (una prueba específica para la memoria declarativa), su rendimiento fue muy bajo y no podía recordar una parte precedente de la prueba una vez que había vuelto su atención hacia otra parte del examen. Estos déficit, junto con su incapacidad evidente para recordar los acontecimientos en su vida cotidiana, indican una pérdida profunda de la función de la memoria declarativa a corto plazo.

Durante las décadas ulteriores H.M. ha sido estudiado extensamente, sobre todo por Brenda Milner y col. en el Montreal Neurological Institute. Su deficiencia de memoria siguió sin modificaciones y, según Milner, tiene poca idea acerca de quién es ella a pesar de que se conocen desde hace más de 50 años. Lamentablemente, él ha llegado de a poco a reconocer su situación. "Cada día que pasa transcurre en soledad", comunica H.M., "aún cuando haya estado alegre o triste por algo".

El caso de N.A.

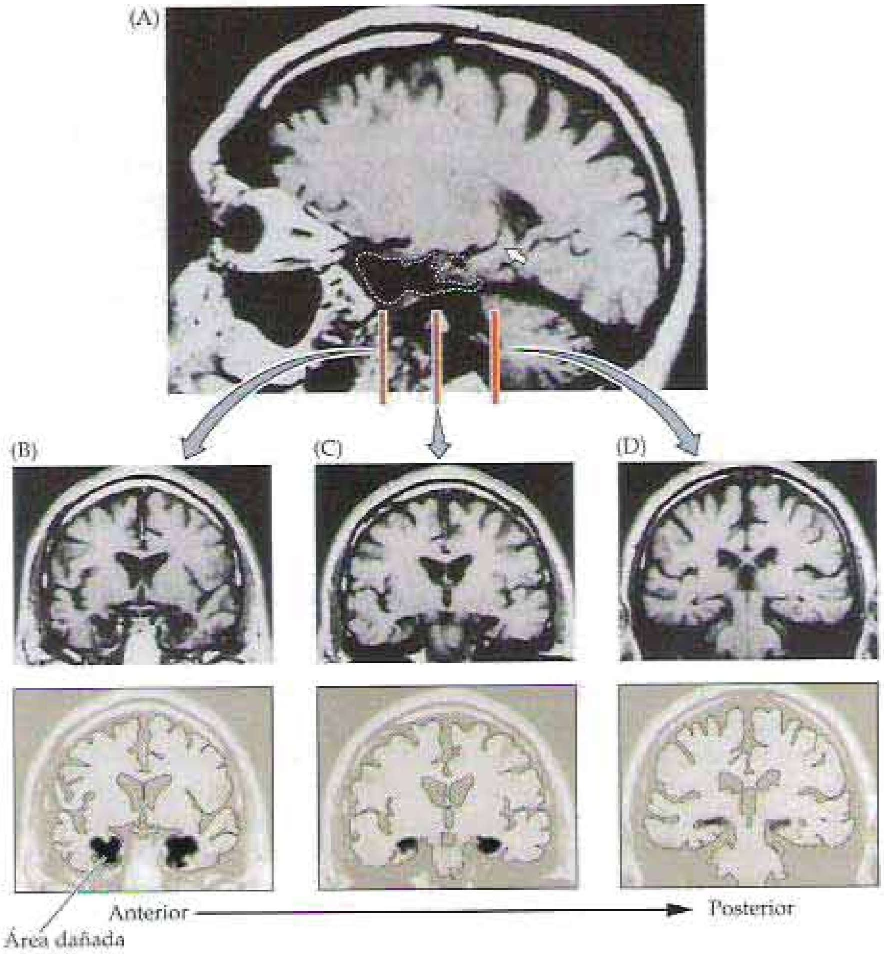
N.A. nació en 1938 y creció con su madre y su padrastro, asistiendo a escuelas públicas en California. Después de un año en la universidad se unió a la Fuerza Aérea. En octubre de 1959 fue asignado a las Azores como técnico de radar y permaneció allí hasta diciembre de 1960, momento en que un accidente extraño lo convirtió en un caso neurológico célebre.

N.A. estaba ensamblando un modelo de aeroplano en la habitación de su barraca mientras su compañero de habitación, desconocido para él, estaba haciendo embestidas y paradas con un florete en miniatura que estaba detrás de la silla de N.A. Éste se volvió súbitamente y recibió un pinchazo a través de la narina derecha. El florete penetró la lámina cribiforme (la estructura a través de la cual el nervio olfatorio ingresa en el encéfalo) y adoptó un recorrido ascendente en el encéfalo anterior izquierdo. N.A. perdió el conocimiento en algunos minutos (presumiblemente debido al sangrado en la región de la lesión encefálica) y fue llevado al hospital. Allí mostró una hemiparesia derecha y parálisis de los músculos oculares derechos inervados por el tercer nervio craneal. Se llevó a cabo una cirugía exploradora y se reparó el desgarro dural. Poco a poco N.A. se recuperó y fue enviado a su hogar en California. Después de algunos meses sus únicos déficit neurológicos generales eran cierta debilidad de la mirada hacia arriba y una diplopía leve. Sin embargo, N.A. retuvo una amnesia anterógrada grave para la memoria declarativa. Los estudios por RM llevados a cabo por primera vez en 1986 mostraron un daño extenso del tálamo y el lóbulo temporal medial, principalmente del lado derecho; los cuerpos mamilares también parecían haberse perdido bilateralmente. Sin embargo, no se conoce la extensión exacta de esta lesión ya que N.A. sigue vivo y sano.

La memoria de N.A. desde el momento de su lesión hace más de 40 años hasta el presente no se modificó y al igual que H.M. su rendimiento es malo en las pruebas formales de capacidad de aprendizaje nuevo. Su CI es de 124 y no muestra efectos en las habilidades del lenguaje, la percepción ni otras medidas de inteligencia. También puede aprender normalmente habilidades nuevas de procedimiento. Su amnesia no es tan grave como la de H.M. y es más verbal que espacial. Por ejemplo, puede dibujar diagramas precisos del material que se le presentó antes. No obstante, pierde el rastro de sus posesiones, olvida lo que hizo y tiende a olvidar quién vino a visitarlo. Sólo tiene impresiones vagas de los acontecimientos políticos, sociales y deportivos que se produjeron desde su lesión. También mirar televisión le resulta difícil porque tiende a olvidar la línea argumental durante los comerciales. Por otra parte, su memoria para los acontecimientos anteriores a 1960 es extremadamente buena; por cierto, su estilo de vida tiende a reflejar la década de 1950.

El caso de R.B.

A los 52 años R.B. sufrió un episodio isquémico durante una cirugía de bypass cardíaco. Luego de recuperarse de la anestesia se observó un trastorno amnésico profundo. Como en los casos de H.M. y de N.A., su CI era normal (111) y no mostraba pruebas de defectos cognitivos fuera del deterioro de la memoria. R.B. fue evaluado extensamente durante los 5 años siguientes y aunque su amnesia no era tan grave como la de H.M. o la de N.A., constantemente fracasaba en las pruebas estándar que evaluaban la capacidad para establecer nueva información en la memoria declarativa. Cuando R.B. falleció en 1983 por una insuficiencia cardíaca congestiva, se llevó a cabo un examen detallado de su encéfalo. El único hallazgo significativo fueron lesiones bilaterales del hipocampo; específicamente pérdida celular en la región CA1 que se extendía en toda la longitud rostrocaudal del hipocampo a ambos lados. La amígdala, el tálamo y los cuerpos mamilares, así como las estructuras del encéfalo anterior basal, eran normales. El caso de R.B. es particularmente importante porque sugiere que las lesiones del hipocampo aisladas pueden producir una amnesia anterógrada profunda para la memoria declarativa.



Imágenes por RM del encéfalo del paciente H.M. **A.** Vista sagital del hemisferio derecho; el área de la lobectomía temporal anterior está indicada por la línea de puntos. El hipocampo posterior intacto es el objeto con forma de plátano indicado por la flecha blanca. **B-D.** Cortes coronales aproximadamente en los niveles indicados por las líneas rojas en **A**. La imagen **B** es la más rostral y está en el nivel de la amígdala. Faltan por completo la amígdala y la corteza asociada. La imagen **C** se tomó a nivel del hipocampo rostral; nuevamente, se extirparon esta estructura y la corteza asociada. La imagen **D** se encuentra en el nivel caudal del hipocampo: el hipocampo posterior parece intacto, aunque algo retraído. Los dibujos inferiores brindan una indicación más clara de las partes del encéfalo de H.M. que se extirparon (sombras negras). (Tomado de Corkin y col., 1997.)

(continúa)

Recuadro C *(cont.)*

Casos clínicos que ponen en evidencia el sustrato anatómico de la memoria declarativa

Bibliografía

CORKIN, S. (1984) Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. Semin. Neurol. 4: 249-259.

CORKIN, S., D. G. AMARAL, R. G. GONZÁLEZ, K. A. JOHNSON Y B. T. HYMAN (1997) H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from MRI. J. Neurosci. 17: 3964-3979.

HILTS, P. J. (1995) *Memory's Ghost: The Strange Tale of Mr. M. and the Nature or Memory*. New York: Simon and Schuster.

MILNER, B., S. CORKIN Y H.-L. TEUBER (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: A 14-year follow-up study of H.M. Neuropsychologia 6:215-234.

SCOVILLE, W.B. Y B. MILNER (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20:11-21.

SQUIRE, L.R., D.G. AMARAL, S. M. ZOLA-MORGAN, M. KRITCHEVSKY Y G. PRESS (1989) Description of brain injury in the amnesic patient N.A. based on magnetic resonance imaging. Exp. Neurol. 105:23-35.

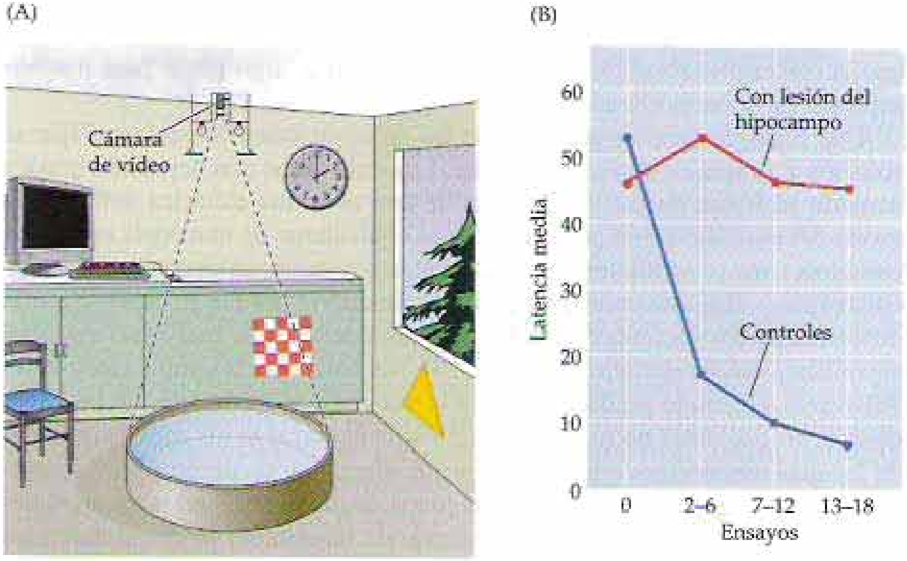
TEUBER, H.L., B. MILNER Y H. G. VAUGHN (1968) Persistent anterograde amnesia after stab woujnd of the basal brain. Neuropsychologia 6:267-282.

ZOLA-MORGAN, S., L. R. SQUIRE Y D. AMARAL (1986) Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to the CA1 field of the hippocampus. J. Neurosci. 6:2950-2967.

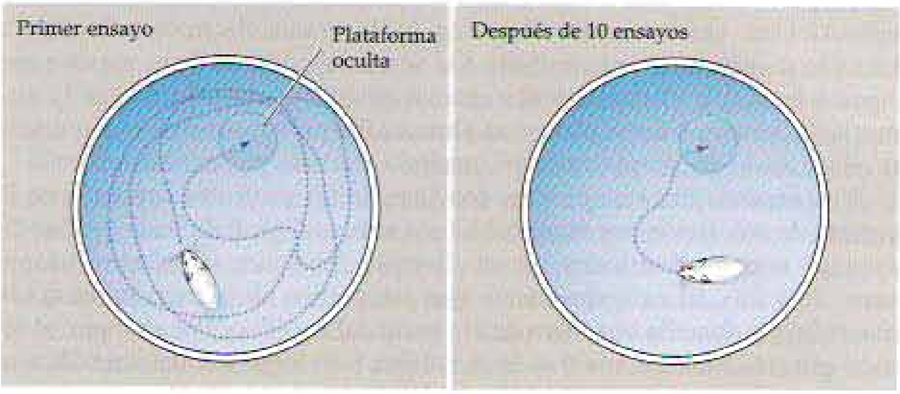
forma sumergida. Sin embargo, después de la prueba repetida aprenden a nadar hasta la plataforma en forma directa sin importar dónde fueron colocadas inicialmente en la piscina. Las ratas que presentan lesiones en el hipocampo y en las estructuras cercanas no pueden aprender a encontrar la plataforma, lo que sugiere que el recuerdo de la localización de la plataforma en relación con la configuración de los reparos visuales depende de las mismas estructuras neurales fundamentales para la formación de la memoria declarativa en los seres humanos. Asimismo, la destrucción del hipocampo y la circunvolución parahipocampal en los monos deteriora gravemente su capacidad para realizar tareas de respuesta retardada (véase fig. 25-13). En estos estudios se indica que los primates y otros mamíferos dependen de las estructuras temporales mediales como el hipocampo y la circunvolución parahipocampal para codifi-

Fig. 30-7. El aprendizaje espacial y la memoria en los roedores dependen del hipocampo. **A.** Se colocan las ratas en un tanque circular que tiene aproximadamente el mismo tamaño y la forma de una piscina para niños llena con agua opaca (lechosa). El medio ambiente circundante contiene señales visuales como ventanas, puertas, un reloj, etc. Una pequeña plataforma se ubica inmediatamente por debajo de la superficie. A medida que las ratas buscan este lugar de reposo, se controla el patrón de su natación (indicado por los trazados en **C**) mediante una cámara de video. **B.** Después de algunos ensayos, las ratas normales reducen rápidamente el tiempo necesario para encontrar la plataforma, mientras que las que presentan lesiones en el hipocampo no lo hacen. Caminos de natación de muestras de ratas normales (**C**) y ratas con lesiones en el hipocampo (**D**) en los ensayos primero y décimo. Las ratas con lesiones en el hipocampo no pueden recordar dónde se localiza la plataforma (B, tomado de Eichenbaum, 2000; C, D, tomados de Schenk y Morris, 1985.)

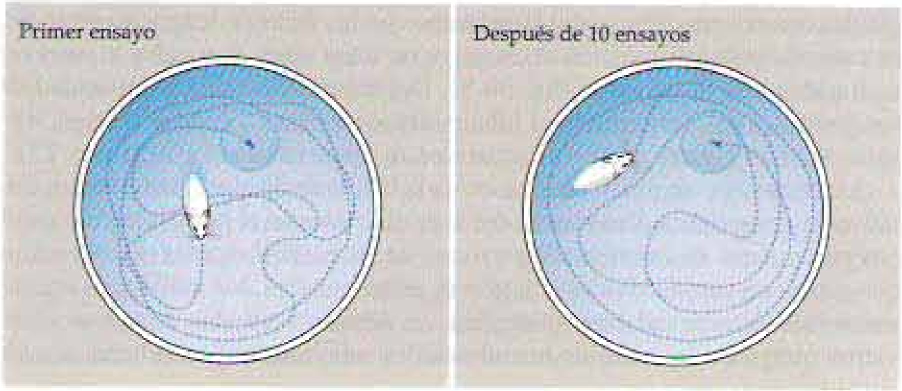
car y consolidar los recuerdos de acontecimientos y objetos en tiempo y espacio, al igual que los seres humanos utilizan estas mismas regiones encefálicas para la codificación inicial y la consolidación de la memoria declarativa.



(C) Rata control


Primer ensayo
Plataforma oculta
Después de 10 ensayos

(D) Rata con hipocampo lesionado


Primer ensayo
Después de 10 ensayos

Sistemas encefálicos que subyacen al almacenamiento a largo plazo de la memoria declarativa

A pesar de que los estudios clínicos de pacientes con amnesia fueron tan reveladores, proporcionaron pocos conocimientos acerca del almacenamiento a corto plazo de la información declarativa en el encéfalo (fuera de indicar muy claramente que esa información *no* es almacenada en las estructuras diencefálicas de la línea media y el lóbulo temporal medial que están afectadas en la amnesia anterógrada). No obstante, en muchas pruebas se indica que la corteza cerebral es el reservorio principal a largo plazo para muchos aspectos de la memoria declarativa.

Una línea de pruebas proviene de las observaciones de pacientes que se someten a terapia electroconvulsivante. Los individuos con depresión grave a menudo se tratan mediante el pasaje de una corriente eléctrica suficiente a través del encéfalo como para producir el equivalente de una crisis epiléptica completa (este procedimiento se realiza bajo anestesia, en circunstancias bien controladas). Este tratamiento muy útil se descubrió porque se observó que la depresión en los pacientes epilépticos remitía después de una crisis comicial espontánea (véase recuadro C en cap. 24). Sin embargo, la terapia electroconvulsivante a menudo produce amnesia anterógrada y retrógrada. En los casos típicos, los pacientes no recuerdan el tratamiento en sí ni los acontecimientos de los días precedentes e incluso se puede afectar su recuerdo de los acontecimientos de 1 a 3 años antes. En algunos estudios realizados en animales (p. ej., ratas evaluadas para el aprendizaje de laberintos) se confirmaron las consecuencias amnésicas de la terapia electroconvulsivante. En general, la pérdida de memoria desaparece en un período de semanas a meses. Sin embargo, para mitigar este efecto colateral (que puede ser el resultado de la excitotoxicidad; véase recuadro B en cap. 6), la terapia electroconvulsivante a menudo se realiza en un hemisferio a la vez. La naturaleza de la amnesia que sigue a la terapia electroconvulsivante sustenta la conclusión de que la memoria declarativa a largo plazo está almacenada principalmente en la corteza cerebral, dado que forma parte del encéfalo afectado por este tratamiento.

Una segunda línea de pruebas proviene de los pacientes con daño en la corteza de asociación por fuera del lóbulo temporal medial. Dado que las diferentes regiones corticales tienen diversas funciones cognitivas (véanse caps. 25 y 26), no es sorprendente que estos sitios almacenen información que refleja la función cognitiva de esa parte del encéfalo. Por ejemplo, el léxico que relaciona los sonidos de la palabra y su significación simbólica se localiza en la corteza de asociación del lóbulo temporal superior y, en los casos típicos, el daño de esta área conduce a una incapacidad para relacionar las palabras y los significados (afasia de Wernicke; véase cap. 26). Es probable que las conexiones difusas del hipocampo con las áreas de lenguaje sirvan para consolidar la información declarativa en estos sitios corticales y otros relacionados con el lenguaje (fig. 30-8). Del mismo modo, la incapacidad de los pacientes con lesiones en el lóbulo temporal para reconocer objetos, rostros o ambos sugiere que estos recuerdos se almacenan allí (véase cap. 25).

Un tercer tipo de prueba que sustenta la hipótesis de que la memoria declarativa se almacena en áreas corticales especializadas en el procesamiento de tipos particulares de información proviene de las neuroimágenes de individuos que tienen recuerdos vívidos. En uno de estos estudios, los individuos examinaron inicialmente palabras apareadas con dibujos o sonidos. Luego se obtuvieron imágenes del encéfalo mientras se les solicitaba que recordaran si cada

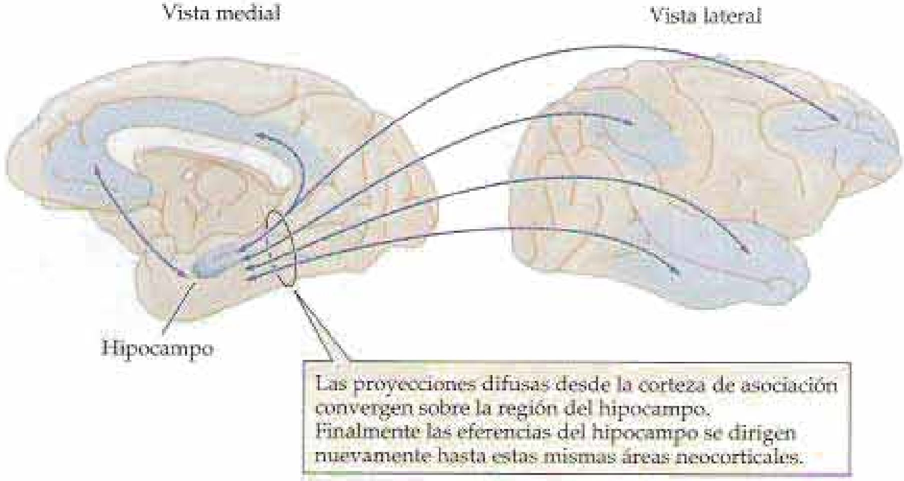

Vista medial
Vista lateral
Hipocampo
Las proyecciones difusas desde la corteza de asociación convergen sobre la región del hipocampo.
Finalmente las eferencias del hipocampo se dirigen nuevamente hasta estas mismas áreas neocorticales.

Fig. 30-8. Conexiones entre el hipocampo y los posibles sitios de almacenamiento de la memoria declarativa. Se muestra el encéfalo del mono rhesus porque estas conexiones están mucho mejor documentadas en los primates no humanos que en los seres humanos. Las proyecciones desde muchas áreas corticales convergen sobre el hipocampo y las estructuras relacionadas que se sabe están involucradas en la memoria humana; la mayoría de estos sitios envía proyecciones hacia las mismas áreas corticales. Se muestran las vistas medial y lateral, la última rotada 180° para mayor claridad. (Tomado de Van Hoesen, 1982.)

una de las palabras de la prueba se asociaba con un dibujo o un sonido. Las imágenes funcionales basadas en estos estudios mostraron que las áreas corticales activadas cuando los individuos visualizaban dibujos o escuchaban palabras se reactivaban cuando se recordaban vívidamente estas percepciones. De hecho, este tipo de reactivación puede ser muy específico. Por lo tanto, las diferentes clases de imágenes visuales –como rostros, casas o sillas– tienden a reactivar las mismas regiones pequeñas de la corteza de asociación visual que se activaron cuando se percibieron realmente los objetos (fig. 30-9).

Estos estudios por neuroimágenes refuerzan la conclusión de que la memoria declarativa se almacena ampliamente en áreas especializadas de la corteza cerebral. La recuperación de esta memoria parece involucrar al lóbulo temporal medial y a regiones de la corteza frontal. Las áreas corticales localizadas sobre la cara dorsolateral y anterolateral del encéfalo y en particular, se activan cuando los individuos normales intentan recuperar la información declarativa desde la memoria a largo plazo. Más aún, los pacientes con daño en estas áreas a menudo no pueden recordar con exactitud los detalles de un recuerdo y a veces recurren a la fabulación para llenar la información faltante. Por último, aunque la capacidad de pacientes como H.M., N.A. y R.B. para recordar acontecimientos del período de sus vidas que precedió a sus lesiones demuestra claramente que el lóbulo temporal medial no es necesario para recuperar la información declarativa que se mantiene en la memoria a largo plazo, en otros estudios se sugirió que estas estructuras pueden ser importantes para recuperar la memoria declarativa durante los primeros estadios de consolidación y almacenamiento en la corteza cerebral.

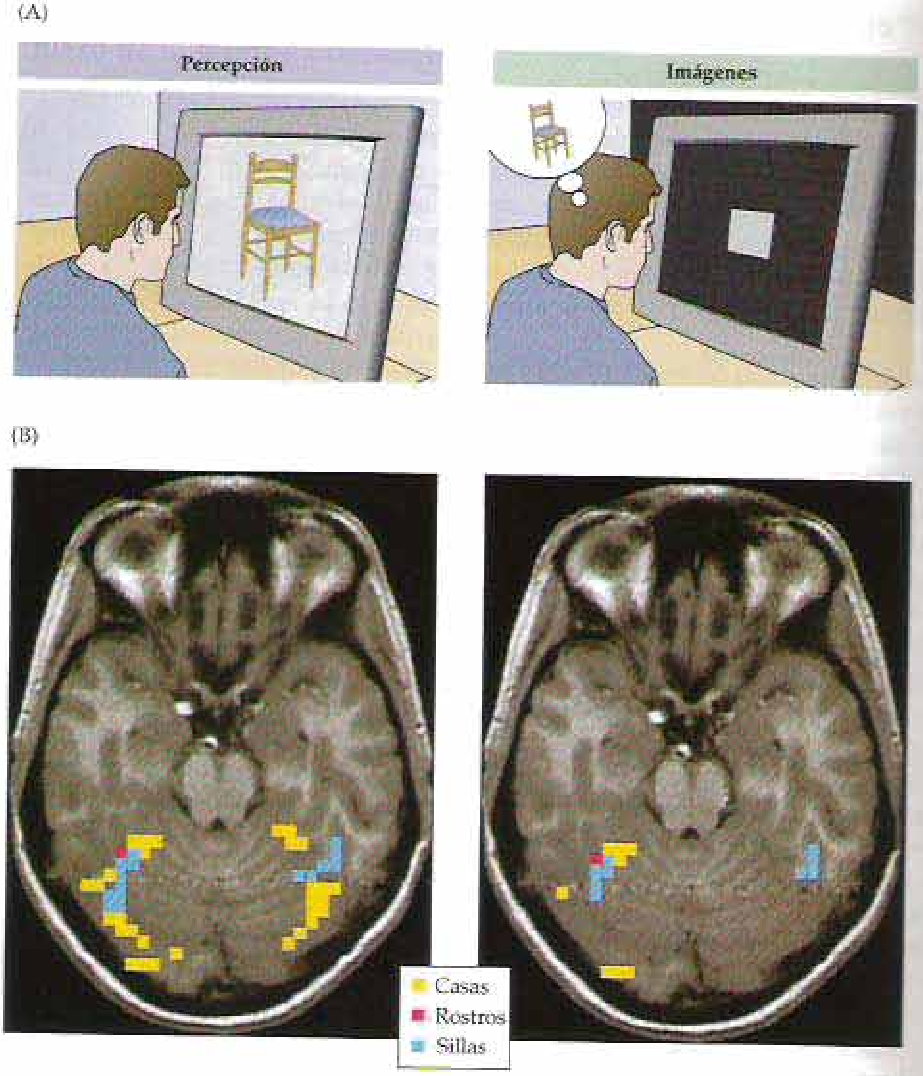


Fig. 30-9. Reactivación de la corteza visual durante el recuerdo vívido de imágenes visuales. **A.** Se instruyó a los individuos para que observen imágenes de objetos (casas, rostros y sillas) (*izquierda*) o se imaginen los objetos en ausencia del estímulo (derecha). **B.** (*Izquierda*) Se activan específicamente regiones bilaterales de la corteza temporal ventral durante la percepción de casas (amarillo), rostros (rojo) y sillas (azul). (*Derecha*) Cuando los individuos recuerdan estos objetos se reactivan las mismas regiones que se activaron preferencialmente durante la percepción de cada clase de objeto. (Tomado de Ishai y col., 2000.)

Sistemas encefálicos que subyacen al aprendizaje y la memoria no declarativos

H.M., N.A. y R.B. no tenían dificultad para establecer o recuperar la memoria no declarativa, lo que indica que esta información se deposita por medio de la utilización de un sustrato anatómico diferente del usado en la formación de la memoria declarativa. Al parecer la memoria no declarativa involucra a los ganglios basales, la corteza prefrontal, la amígdala, la corteza de asociación sensitiva y el cerebelo, pero no al lóbulo temporal medial ni al diencéfalo en la línea media. En apoyo de esta interpretación, la imprimación perceptual (la influencia de la información estudiada previamente sobre el rendimiento ulterior, no disponible para el recuerdo consciente) depende fundamentalmente de la integridad de la corteza de asociación sensitiva. Por ejemplo, las lesiones de la corteza de asociación visual producen deterioros profundos en la imprimación visual pero dejan intacta la formación de la memoria declarativa. Del mismo modo, un condicionamiento sensitivomotor simple, como aprender a cerrar los ojos luego de un tono que predice un soplo de aire diri-

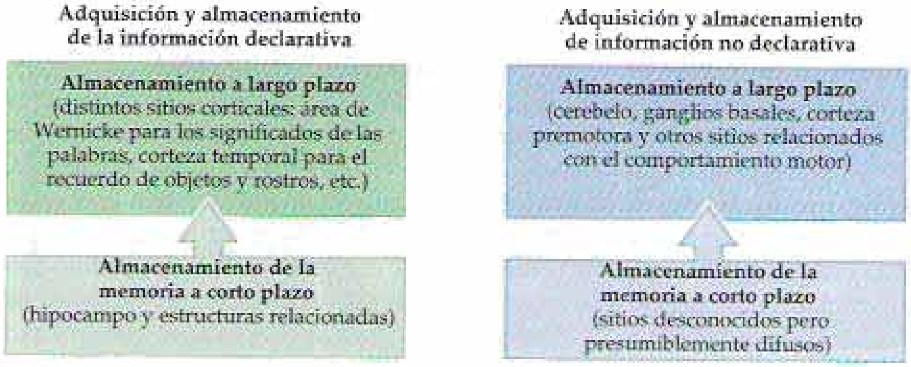

Adquisición y almacenamiento de la información declarativa
Almacenamiento a largo plazo
(distintos sitios corticales: área de Wernicke para los significados de las palabras, corteza temporal para el recuerdo de objetos y rostros, etc.)
Almacenamiento de la memoria a corto plazo
(hipocampo y estructuras relacionadas)
Adquisición y almacenamiento de información no declarativa
Almacenamiento a largo plazo
(cerebelo, ganglios basales, corteza premotora y otros sitios relacionados con el comportamiento motor)
Almacenamiento de la memoria a corto plazo
(sitios desconocidos pero presumiblemente difusos)

Fig. 30-10. Diagrama en el que se resume la adquisición y el almacenamiento de la información declarativa versus no declarativa.

gido a éstos, se basa en la activación normal de los circuitos neurales en el cerebelo. El daño isquémico del cerebelo luego de los infartos de la arteria cerebelosa superior o de la posteroinferior produce déficit en el condicionamiento clásico del cierre de los ojos sin interferir con la capacidad para establecer nuevos elementos en la memoria declarativa. Las pruebas provenientes de estas dobles disociaciones sustentan la idea de que sistemas encefálicos independientes gobiernan la formación y el almacenamiento de la memoria declarativa y no declarativa.

Un sistema encefálico que parece ser especialmente importante para el aprendizaje motor complejo involucra las asas de señalamiento que conectan los ganglios basales y la corteza prefrontal (véase cap. 17). El daño en cualquiera de estas estructuras interfiere profundamente con la capacidad para aprender nuevas habilidades motoras. Así, los pacientes con enfermedad de Huntington, que produce atrofia del núcleo caudado y el putamen (véase fig. 17-9B), rinden poco en las pruebas de aprendizaje motor como el seguimiento manual de un punto de luz, el trazado de curvas por medio de la utilización de un espejo o la reproducción de secuencias de movimientos con los dedos de la mano. Dado que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra interfiere con la señalización normal en los ganglios basales (véase fig. 17-9A), los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran déficit similares en el aprendizaje de habilidades motoras, como los que presentan lesiones prefrontales causadas por tumores o accidentes cerebrovasculares. En los estudios por neuroimágenes en gran parte se corroboraron estos hallazgos, lo que pone en evidencia la activación de los ganglios basales y la corteza prefrontal en los individuos normales que realizan estas pruebas de aprendizaje de habilidades. También se observó la activación de los ganglios basales y la corteza prefrontal en animales que llevan a cabo tareas rudimentarias de aprendizaje motor y secuenciación.

La disociación de los sistemas de memoria que sustentan la memoria declarativa y no declarativa sugiere el esquema para el almacenamiento a largo plazo de la información diagramado en la figura 30-10. La generalidad del diagrama sólo destaca el estado rudimentario del pensamiento actual acerca de cómo y dónde exactamente se almacenan las memorias a largo plazo. Una suposición razonable es que cada recuerdo complejo se almacena en una red extensa de neuronas cuya actividad depende de las conexiones sinápticas moldeadas y modificadas por la experiencia.

Memoria y envejecimiento

Si bien es muy evidente que nuestro aspecto exterior cambia con la edad, tendemos a considerar que nuestro encéfalo es mucho más resistente a los avatares del tiempo. Lamentablemente, las pruebas indican que este punto de vista optimista no está justificado. Desde la vida adulta temprana en adelante, el peso promedio del encéfalo humano normal, según lo determina la necropsia, disminuye en forma progresiva (fig. 30-11). En los individuos ancianos, este efecto también se puede observar en las imágenes no invasivas como una retracción leve, pero no obstante significativa del encéfalo. Los recuentos de las sinapsis en la corteza cerebral por lo general disminuyen con la edad avanzada (aunque es probable que la cantidad de neuronas no cambie mucho), lo que sugiere que lo que se pierde son fundamentalmente las conexiones entre las neuronas (esto es, el neuropilo) a medida que los seres humanos envejecen (de acuerdo con la idea de que las redes de conexiones que representan la memoria –o sea, los engramas– se deterioran gradualmente).

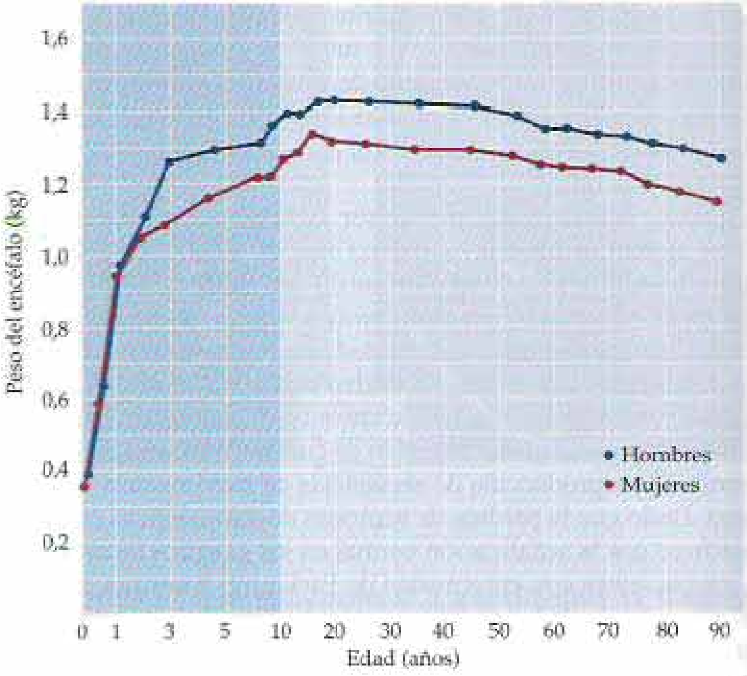


Fig. 30-11. Tamaño del encéfalo en función de la edad. El encéfalo humano alcanza su tamaño máximo (medido por el peso en este caso) en la vida adulta temprana y disminuye progresivamente a partir de entonces. Esta reducción representa claramente la pérdida gradual de los circuitos neurales en el encéfalo que envejece, lo que presumiblemente subyace a la disminución progresiva de la función de la memoria en los individuos de edad avanzada. (Tomado de Dekaban y Sadowsky, 1978.)

Estas distintas observaciones concuerdan con la dificultad de las personas de edad avanzada para hacer asociaciones (p. ej., recordar nombres o detalles de las experiencias recientes) y con las puntuaciones decrecientes en las pruebas de memoria en función de la edad. La pérdida normal de cierta función mnésica con la edad sugiere la presencia de una gran zona gris entre los individuos que sufren un envejecimiento normal y los pacientes que padecen demencias relacionadas con la edad como la enfermedad de Alzheimer (véase recuadro D).

Al igual que el ejercicio regular hace más lento el deterioro del sistema neuromuscular con la edad, en los individuos ancianos que realizan un esfuerzo especial para seguir utilizando la gama completa de las capacidades de la memoria humana (esto es, tanto tareas de memoria declarativa como no de-

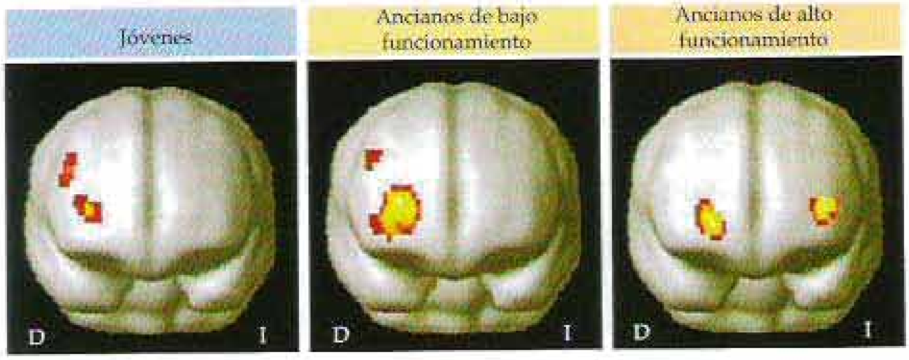

Jóvenes
Ancianos de bajo funcionamiento
Ancianos de alto funcionamiento
D
I
D
I
D
I

Fig. 30-12. Activación compensatoria de áreas de la memoria en adultos de edad avanzada con alto funcionamiento. Durante el recuerdo, la actividad de la corteza prefrontal estaba limitada a la corteza prefrontal derecha (según las convenciones radiológicas, las imágenes encefálicas están invertidas izquierda-derecha) tanto en los participantes jóvenes como en los individuos ancianos con escaso recuerdo. Por el contrario, los individuos de edad avanzada con una memoria relativamente buena mostraron activación tanto de la corteza derecha como de la izquierda. (Tomado de Cabeza y col., 2002.)

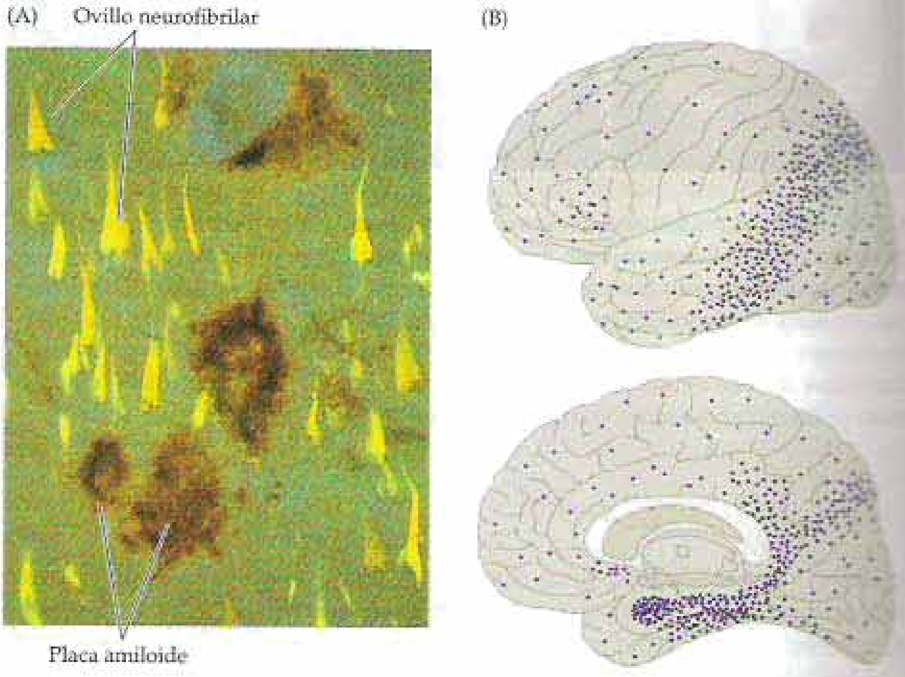
clarativa) la neurodegeneración relacionada con la edad y el deterioro cognitivo asociado pueden retardarse. Si bien la declinación cognitiva con la edad finalmente es inevitable, en algunos estudios de neuroimágenes se sugiere que los adultos ancianos de alto rendimiento, en cierta medida, pueden superar las declinaciones en la eficacia del procesamiento por medio de la activación compensatoria del tejido cortical que se utiliza menos plenamente durante el recuerdo en los adultos de edad avanzada y bajo rendimiento (fig. 30-12).

Resumen

La memoria humana implica algunas estrategias biológicas y sustratos anatómicos. Entre ellos hay un sistema para los recuerdos que pueden expresarse por medio del lenguaje y que se encuentran disponibles para la mente consciente (memoria declarativa) y un sistema separado que se relaciona con las habilidades y las asociaciones que son esencialmente prelingüísticas, y opera en un nivel más inconsciente (memoria declarativa o procedural). Sobre la base de las pruebas provenientes de pacientes amnésicos y el conocimiento acerca de los patrones normales de las conexiones neurales en el encéfalo humano, se observó que el hipocampo y las estructuras diencefálicas de la línea media y el lóbulo temporal medial asociadas son indudablemente importantes para establecer nuevos elementos en la memoria declarativa, pero no para su almacenamiento (proceso que se desarrolla fundamentalmente en las cortezas de asociación). Por el contrario, la memoria no declarativa para las habilidades motoras y otras habilidades inconscientes depende de la integridad de la corteza premotora, los ganglios basales y el cerebelo, y no es afectada por las lesiones que deterioran el sistema de la memoria declarativa. En general se considera que el común denominador de estas categorías de información almacenada son las alteraciones en la fuerza y la cantidad de las conexiones sinápticas en las cortezas cerebrales que median las asociaciones entre los estímulos y las respuestas conductuales a ellos.

Recuadro D

Enfermedad de Alzheimer



A. Corte histológico de la corteza cerebral de un paciente con enfermedad de Alzheimer, que muestra las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares característicos. **B.** Distribución de los cambios anatomopatológicos (incluidas placas, ovillos, pérdida neuronal y retracción de la sustancia gris) en la enfermedad de Alzheimer. La densidad de los puntos indica la gravedad de la patología. (A, tomado de Roses, 1995, cortesía de Gary W. Van Hoesen; B, tomado de Blumenfeld, 2002, basado en Brun y Englund, 1981.)

La demencia es un síndrome caracterizado por la falla de la memoria reciente y otras funciones intelectuales cuyo inicio suele ser insidioso pero progresa constantemente. La enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente, y constituye el 60-80% de los casos en los ancianos. Afecta al 5-10% de la población mayor de 65 años y hasta un 45% de los mayores de 85 años. En los casos típicos el primer signo es un deterioro de la función de la memoria reciente y la atención, seguido por el deterioro de las habilidades del lenguaje, la orientación visuoespacial, el pensamiento abstracto y el juicio. Inevitablemente, estos defectos se acompañan por alteraciones de la personalidad.

El diagnóstico tentativo de enfermedad de Alzheimer se basa en estos rasgos clínicos característicos, y sólo puede confirmarse mediante la patología celular definida que se observa en el examen post mortem del encéfalo. La histopatología presenta tres características principales (que se muestran en la figura): 1) colecciones de filamentos de citoesqueleto intraneuronales denominadas *ovillos neurofibrilares*; 2) depósitos extracelulares de una proteína anormal en una matriz denominados amiloide en las llamadas *placas seniles* y 3) una pérdida difusa de neuronas. Estos cambios son más aparentes en la neocorteza, las estructuras límbicas (hipocampo, amígdala y sus cortezas asociadas) y núcleos seleccionados del tronco del encéfalo (especialmente los núcleos del encéfalo anterior basal).

Si bien la gran mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer es esporádica, el trastorno se hereda con un patrón autosómico dominante en una fracción pequeña de los pacientes (menos del 1%). La identificación del gen mutante en algunas familias con una forma de la enfermedad autosómica dominante de inicio temprano proporcionó un conocimiento considerable sobre los tipos de procesos que fallan en la enfermedad de Alzheimer.

Los investigadores sospechaban que el gen mutante responsable de la enfermedad de Alzheimer familiar podría residir en el cromosoma 21, fundamentalmente porque a menudo se desarrollan características clínicas y neuropatológicas similares en los individuos con síndrome de Down (una afección causada en los casos típicos por una copia supernumeraria del cromosoma 21), pero con un inicio mucho más temprano (aproximadamente a los 30 años en la mayoría de los casos). La prominencia de los depósitos de amiloide en la enfermedad de Alzheimer sugirió además que participaba de alguna forma la mutación de un gen que codifica la proteína precursora del amiloide APP. Este gen fue clonado por D. Goldgaber y col., quienes observaron que estaba en el cromosoma 21. Esta observación finalmente condujo a la identificación de mutaciones del gen *APP* en casi 20 familias con la forma autosómica dominante de inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, debemos señalar que sólo algunas familias con la enfermedad de inicio temprano y ninguna de las que presentan la forma de inicio tardío, mostraban estas mutaciones particulares. Con ulterioridad se identificaron los genes mutantes que subyacen a otras dos formas autosómicas dominantes adicionales de enfermedad de Alzheimer (*presenilina 1 y presenilina 2*). Por lo tanto, la mutación de cualquiera de varios genes parece ser suficiente para producir una forma hereditaria de enfermedad de Alzheimer.

La forma más frecuente de enfermedad de Alzheimer se desarrolla tarde en la vida, y si bien los familiares de los individuos afectados corren mayor riesgo, el trastorno indudablemente no es hereditario en cualquier sentido simple. No obstante, el papel central de la APP en las familias con la forma de la enfermedad de inicio temprano sugirió que ésta podría estar ligada a la cadena de acontecimientos que culminaban en las formas "espontáneas" de enfermedad de Alzheimer. En particular, los bioquímicos Warren Strittmatter y Guy Salvesen postularon la hipótesis de que podría ser responsable el depósito patológico de proteínas que forman complejos con un derivado de APP. Para probar esta idea, inmovilizaron una forma recombinante del derivado APP sobre papel de nitrocelulosa y buscaron proteínas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con enfermedad de Alzheimer que se unieran con alta afinidad. Una de las proteínas que detectaron fue la apolipoproteína E (ApoE), molécula que normalmente acompaña al colesterol a través del torrente sanguíneo.

Este descubrimiento fue especialmente importante a la luz de un descubrimiento realizado por Margaret Pericak-Vance, Allen Roses y col. en el Duke University Medical Center, quienes descubrieron que los miembros afectados de algunas familias con la forma hereditaria de inicio tardío mostraban una asociación con marcadores genéticos sobre el cromosoma 19. Este hallazgo fue de particular interés porque un gen que codifica una isoforma de la apolipoproteína E (el alelo *ε4*) se localiza en la misma región del cromosoma 19 implicada por los estudios familiares. En consecuencia, estos autores comenzaron a explorar la asociación de los diferentes alelos de la apolipoproteína E con miembros afectados en familias con inicio tardío pero hereditario de la enfermedad de Alzheimer.

Hay tres alelos mayores de la apolipoproteína E, *ε2*, *ε3* y *ε4*. La frecuencia del alelo e3 en la población general es de 0,78, y la frecuencia del alelo e4 es de 0,14. Sin embargo, la frecuencia del alelo *ε4* en los pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío es de 0,52, casi 4 veces mayor que la de la población general. Por lo tanto, la herencia del alelo *ε4* es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. De hecho, las personas homocigotas para *ε4* tienen alrededor de 8 veces la probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer comparadas con los individuos homocigotas para *ε3*. Entre los individuos pertenecientes a familias con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío que no tienen copias de *ε4*, sólo el 20% desarrolla enfermedad de Alzheimer para los 75 años de edad en comparación con el 90% de los que presentan dos copias de *ε4*. También se demostró un aumento de la asociación del alelo e4 en la forma esporádica de enfermedad de Alzheimer, descubrimiento especialmente importante porque esta categoría constituye por lejos la forma más frecuente de la enfermedad.

No se sabe si el alelo *ε4* de la ApoE en sí es responsable del aumento del riesgo o si está ligado a otro gen sobre el cromosoma 19 que sea el verdadero culpable. La unión ávida de la apoE a las placas amiloides en los encéfalos de pacientes con enfermedad de Alzheimer favorece la idea de que el alelo *ε4* de la ApoE en sí es el problema. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones de APP o presenilina 1 y presenilina 2 que producen las formas familiares de enfermedad de Alzheimer, la herencia de la forma *ε4* de ApoE no es suficiente como para producir enfermedad de Alzheimer; más bien, heredar este gen simplemente aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Más aun, algunos de los individuos con las formas de inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer familiar no tienen el alelo *ε4*. Por lo tanto, distintas anomalías moleculares relacionadas parecen subyacer a esta enfermedad.

Un posible común denominador de la enfermedad de Alzheimer a nivel celular es la hipótesis de la "cascada del amiloide". Un componente prominente de las placas amiloides es un producto anormal de clivaje de APP denominado péptido amiloide-β (o β-A4). La hipótesis de la cascada propone que la acumulación de β-A4 es fundamental para la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, otros argumentan que es posible que el depósito extracelular de β-A4 no sea un acontecimiento clave en la patogenia de la enfermedad dado que la densidad de las placas β-A4 sólo se correlaciona poco con la gravedad de la demencia (el grado de demencia se correlaciona mucho mejor con la densidad de los ovillos neurofibrilares). Más aun, un modelo de ratón transgénico de enfermedad de Alzheimer basado en una mutación de *presenilina* 1 muestra neurodegeneración sin formación de placas amiloides.

Indudablemente, la enfermedad de Alzheimer tiene una anatomía patológica compleja que es probable que refleje distintas anomalías moleculares y celulares relacionadas. Es poco probable que este problema importante se comprenda sin mucha más información, a pesar de la gran presión de la prensa legal.

Bibliografía

Chui, D. H., H. y otros 12 (1999) Transgenic mice with Alzheimer *presenilin 1* mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation. Nature Med. 5: 560-564.

Citron, M., T. Oltersdorf, C. Haass, L. McConlogue, A. Y. Hung, P. Seubert, C. Vigo-

(continúa)

Recuadro D *(cont.)*

Enfermedad de Alzheimer

Pelfrey, I. Lieberburg y D. J. Selkoe (1992) Mutation of the β-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases β-protein production. Nature 360:672-674.

Corder, E. H., A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, G. W. Small, A. D. Roses, J. L. Haines y M. A. Pericak-Vance (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. Science 261: 921-923.

Goldgaber, D., M. I. Lerman, O. W. McBride, U. Saffiotti y D. C. Gajdusek (1987) Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. Science 235: 877-880.

Li, T. y otros 17 (2000) Photoactivated g-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. Nature 405: 689-694.

Murrell, J., M. Farlow, B. Ghetti y M. D. Benson (1991) A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. Science 254: 97-99.

Rogaev, E. I. y otros 20 . (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature 376: 775-778.

Sherrington, R. y otros 33 (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 375: 754-760.

Lecturas adicionales

Revisiones

Buckner, R. L. (2000) Neuroimaging of memory. En *The New Cognitive Neurosciences*, M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 817-840.

Buckner, R. L. (2002) The cognitive neuroscience of remembering. Nat. Rev. Neurosci. 2: 624-634.

Cabeza, R. (2001) Functional neuroimaging of cognitive aging. En *Handbook of Functional Neuimaging of Cognition*, R. Cabeza y A. King-stone (eds.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 331-377.

Erickson, C. A., B. Jagadeesh y R. Desimone (2000) Learning and memory in the inferior temporal cortex of the macaque. En *The New Cognitive Neurosciences*, M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 743-752.

Mishkin, M. y T. Appenzeller (1987) The anatomy of memory. Sci. Am. 256(6): 809.

Petri, H. y M. Mishkin (1994) Behaviorism, cognitivism, and the neuropsychology of memory. Am. Sci. 82: 30-37.

Schacter, D. L. y R. L. Buckner (1998) Priming and the brain. Neuron 20: 185-195.

Squire, L. R. y B. J. Knowlton (2000) The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. En *The New Cognitive Neurosciences*, M. Gazzaniga (ed.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 765-779.

Squire, L. R. (1992) Memory and hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psych. Rev. 99: 195-230.

Thompson, R. F. (1986) The neurobiology of learning and memory. Science 223: 941-947.

Zacks, R. T., L. Hasher y K. Z. H. Li (1999) Human memory. En *The Handbook of Aging and Cognition*. F. I. M. Craik and T. A. Salthouse (eds.). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, pp. 293-357.

Zola-Morgan, S. M. y L. R. Squire (1993) Neuroanatomy of memory. Annu. Rev. Neurosci. 16: 547-563.

Artículos originales importantes

Cabeza, R., N. D. Anderson, J. K. Locantore y A. R. McIntosh (2002) Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. NeuroImage 17: 1394-1402.

Gobet, F. y H. A. Simon (1998) Expert chess memory: Revisiting the chunking hypothesis. Memory 6: 225-255.

Ishai, A., L. G. Ungerleider y J. V. Haxby (2000) Distributed neural systems for the generation of visual images. Neuron 28: 979-990.

Scoville, W. B. y B. Milner (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20: 11-21.

Squire, L. R. (1989) On the course of forgetting in very long-term memory. J. Exp. Psychol. 15: 241-245.

Zola-Morgan, S. M. y L. R. Squire (1990) The primate hippocampal formation: Evidence for a time-limited role in memory storage. Science 250: 288-290.

Libros

Baddeley, A. (1982) *Your Memory: A User's Guide*. New York: Macmillan.

Craik, F. I. M. y T. A. Salthouse (1999) *The Handbook of Aging and Cognition*. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Dukas, R. (1998) *Cognitive Ecology: The Evolutionary Ecology of Information Processing and Decision Making*. Chicago: University of Chicago Press.

Gazzaniga, M. S. (2000) *The New Cognitive Neurosciences*, 2ª ed. Cambridge MA: MIT Press.

Gazzaniga, M. S., R. B. Ivry y G. R. Mangun (1998) *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*, New York: W. W. Norton &: Company.

Luria, A. R. (1987) *The Mind of a Mnemonist*. Translated by Lynn Solotaroff. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Neisser, U. (1982) *Memory Observed: Remembering in Natural Contexts*. San Francisco. W. H. Freeman.

Penfield, W. y L. Roberts (1959) *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Saper, C. B. y F. Plum (1985) *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 1(45): *Clinical Neuropsychology*, P. J. Vinken, G. S. Bruyn y H. L. Klawans (eds.). New York: Elsevier, pp.107-128.

Schacter, D. L. (1997) *Searching for Memory: The Brain, the Mind*, and the Past. New York: Basic Books.

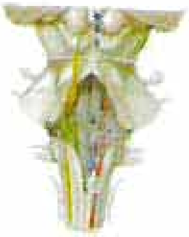
SCHACTER, D. L. (2001) *The Seven Sins of Memory: How the Mind Forgets and Remmbers.* Houghton Mifflin Co.

SMITH, S. B. (1983) *The Great Mental Calculators: The Psychology, Methods, and Lives of Calculating Prodigies, Past and Present.* New York: Columbia University Press.

SQUIRE, L. R. (1987) *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press, pp. 202-223.

ZECHMEISTER, E. B. y S. E. NYBERG (1982) *Human Memory: An Introduction to Research and Theory.* Monterey, CA: Brooks/Cole Publishing.

Apéndice A



El tronco del encéfalo y los nervios craneales

El tronco del encéfalo, que comprende el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, se continúa rostralmente con el diencéfalo (tálamo e hipotálamo) y con la médula espinal hacia la región caudal. Si bien el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo participan en muchas funciones específicas, las acciones integradas de estos componentes dan origen a tres funciones fundamentales. Primero, el tronco del encéfalo es la estructura diana o el origen de los nervios craneales que se relacionan con la función sensitivomotora de la cabeza y el cuello (fig. A1; cuadro A1). Segundo, proporciona una "autopista de peaje" para todos los tractos sensitivos ascendentes desde la médula espinal; los tractos sensitivos para la cabeza y el cuello (el **sistema trigeminal**); los tractos motores descendentes desde el encéfalo anterior y las vías locales que conectan los centros de los movimientos oculares. Por último participa en la regulación del nivel de conciencia, fundamentalmente a través de proyecciones extensas del encéfalo anterior de una porción del centro del tronco del encéfalo, la **formación reticular** (véase recuadro A en cap. 16).

Por lo general, el conocimiento de la anatomía interna del tronco del encéfalo se considera esencial para el ejercicio de la medicina clínica. Sus estructuras están comprimidas en un volumen relativamente pequeño y tiene una irrigación vascular regionalmente limitada (véase apéndice B, fig. B7). Por lo tanto, los accidentes vasculares en esta región –que son frecuentes– conducen a combinaciones de déficit funcionales definidas y a menudo devastadoras (véase apéndice B, recuadro A). Estos déficit se pueden utilizar para diagnosticar y comprender mejor la anatomía intrincada del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo.

A diferencia de la médula espinal, que tiene un aspecto relativamente homogéneo en toda su longitud, el aspecto de la superficie de cada subdivisión del tronco del encéfalo se caracteriza por protrusiones y abombamientos singulares formados por la sustancia gris (núcleos) o la sustancia blanca (tractos) subyacentes (figs. A1 y A2). El **mesencéfalo** contiene los **colículos superiores y los colículos inferiores** que definen su superficie dorsal, o tectum (que significa "techo"). Varios núcleos del mesencéfalo, incluida la **sustancia negra**, se ubican en la porción ventral o tegmento (que significa "cobertura") del mesencéfalo. La otra característica anatómica del mesencéfalo que vale la pena destacar es la presencia de **pedúnculos cerebrales** prominentes ue son visibles desde la superficie ventral.

La **protuberancia** es caudal al mesencéfalo y se reconoce fácilmente por la masa de fibras que se decusan sobre su superficie ventral y dan el nombre a esta subdivisión (puente). El **cerebelo** está unido a la cara dorsal de la protuberan- a por tres grandes tractos de sustancia blanca, los **pedúnculos cerebelosos** perior, medio e inferior. Cada uno de ellos contiene axones eferentes (supe- ores) o aferentes (inferiores y medios) desde el cerebelo o hacia él.

CUADRO A1.

Nervios craneales y sus funciones primarias

Nervio craneal	*Nombre*	*Sensitivo, motor o de ambos tipos*	*Función motora*
I	Nervio olfatorio	Sensitivo	Sentido del olfato
II	Nervio óptico	Sensitivo	Visión
III	Nervio oculomotor	Motor	Movimientos oculares; constricción pupilar y acomodación; músculos del párpado
IV	Nervio troclear	Motor	Movimientos oculares
V	Nervio trigeminal	Sensitivomotor	Sensibilidad somática de rostro, boca, córnea; músculos de la masticación
VI	Nervio abducens	Motor	Movimientos oculares
VII	Nervio facial	Sensitivomotor	Controles de los músculos de la expresión facial; gusto de la porción anterior de la lengua; glándulas lagrimales y salivales
VIII	Nervio vestibulococlear (auditivo)	Sensitivo	Audición; sentido del equilibrio
IX	Nervio glosofaríngeo	Sensitivomotor	Sensibilidad de la faringe; gusto de la porción posterior de la lengua; barorreceptores carotídeos
X	Nervio vago	Sensitivomotor	Funciones autónomas del instestino; sensibilidad de la faringe; músculos de las cuerdas vocales; deglución
XI	Nervio espinal accesorio	Motor	Músculos del hombro y el cuello
XII	Nervio hipogloso	Motor	Movimientos de la lengua

Hay una serie de tumefacciones sobre las superficies dorsal y ventral del bulbo raquídeo que reflejan muchas de las estructuras principales en esta parte del tronco del encéfalo. Por fuera se puede ver el **complejo olivar inferior**. Adyacentes y ligeramente mediales al complejo olivar hay crestas que representan los núcleos de los nervios vago e hipogloso. Las pirámides son tumefacciones prominentes sobre la superficie ventral del bulbo raquídeo, que reflejan el tracto corticoespinal descendente subyacente (véase fig. 16-8).

Las características de superficie del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo se pueden utilizar como puntos de referencia anatómicos para localizar el origen y la terminación de la mayoría de los nervios craneales en el tronco del encéfalo. A diferencia de los nervios espinales, los puntos de entrada y salida de los nervios craneales no se encuentran dispuestos regularmente. Dos nervios craneales, el **nervio olfatorio (I)** y el **nervio óptico (II)**, ingresan directamente en el encéfalo anterior. Los nervios craneales restantes entran y salen en distintas regiones de la superficie ventral (y, en un caso, de la superficie dorsal) del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (fig. A1). El **nervio oculomotor (III)** sale en el espacio entre los dos pedúnculos cerebrales sobre la superficie ventral del mesencéfalo. El **nervio troclear (IV)** asociado con el mesencéfalo caudal es el único nervio craneal que sale sobre la superficie dorsal del tronco del encéfalo. El nervio trigeminal (V) –el nervio craneal más grande– sale de la protuberancia ventrolateral a través del pedúnculo cerebeloso medio. El **nervio abducens (VI)**, el **facial (VII)** y el **vestibulococlear (VIII)** emergen de una forma medial a lateral.

Localización de las células cuyos axones forman el nervio	*Prueba clínica de la función*
Epitelio nasal	Evaluar el sentido del olfato con olor estándar
Retina	Medir agudeza e integridad del campo visual
Núcleo oculomotor en el mesencéfalo; núcleo de Edinger-Westphal en el mesencéfalo	Evaluar los movimientos oculares (el paciente no puede mirar hacia arriba, abajo o medialmente si el nervio está afectado); buscar ptosis, dilatación pupilar
Núcleo troclear en el mesencéfalo	No puede mirar hacia abajo cuando abduce el ojo
Núcleo motor trigeminal en la protuberancia; ganglio sensitivo trigeminal (ganglio de Gasser)	Evaluar la sensibilidad sobre el rostro; palpar los músculos maseteros y el músculo temporal
Núcleo abducens en el mesencéfalo	No puede mirar hacia afuera
Núcleo motor facial; núcleos salivales superiores en la protuberancia; ganglio trigeminal (de Gasser)	Evaluar la expresión facial más el gusto sobre la porción anterior de la lengua
Ganglio espiral; ganglio vestibular (de Scarpa)	Evaluar la audición con un diapasón; la función vestibular con una prueba calórica
Núcleo ambiguo; salivar inferior	Evaluar la deglución; reflejo nauseoso faríngeo
Núcleo motor dorsal del vago; ganglio del nervio vago	Evaluación anterior más disfonía
Núcleo espinal accesorio; núcleo ambiguo; columna intermediolateral de la médula espinal	Evaluar los músculos esternocleidomastoideo y trapecio
Núcleo del nervio hipogloso del bulbo raquídeo	Evaluar la desviación de la lengua durante la protrusión (señala hacia el lado de la lesión)

respectivamente, en la unión de la protuberancia y el bulbo raquídeo. Los **nervios glosofaríngeo (IX)** y el **vago (X)** se asocian con el bulbo raquídeo lateral, mientras que el **nervio hipogloso (XII)** abandona el bulbo raquídeo ventromedial entre las pirámides y la oliva inferior. El **nervio espinal accesorio (XI)** no se origina en el tronco del encéfalo sino, como su nombre lo indica en la porción lateral de la médula espinal cervical superior. En el cuadro A1 se describen las funciones principales de los nervios craneales.

Los núcleos de los nervios craneales en el interior del tronco del encéfalo son las estructuras diana de los nervios sensitivos craneales o el origen de los nervios motores craneales (fig. A2; cuadro A2). Los núcleos de los nervios craneales que reciben aferencias sensitivas (análogos a las astas dorsales de la médula espinal) se localizan separados de los que dan origen a las eferencias motoras (que son análogas a las astas ventrales). Las neuronas sensitivas primarias que inervan estos núcleos se encuentran en los ganglios asociados con los nervios craneales, similar a la relación entre los ganglios de las raíces dorsales y la médula espinal. En general, los núcleos sensitivos se encuentran lateralmente en el tronco del encéfalo, mientras que los motores se localizan más en la región medial (fig. A3). Hay tres tipos de núcleos motores en el tronco del encéfalo: los **núcleos motores somáticos** se proyectan hacia los núcleos estriados; los **núcleos motores branquiales** se proyectan hacia los músculos derivados de estructuras embrionarias denominadas arcos branquiales (éstos dan origen a los músculos –y los huesos– de las mandíbulas y otras estructuras craneofaciales); y los **núcleos motores viscerales** se pro-

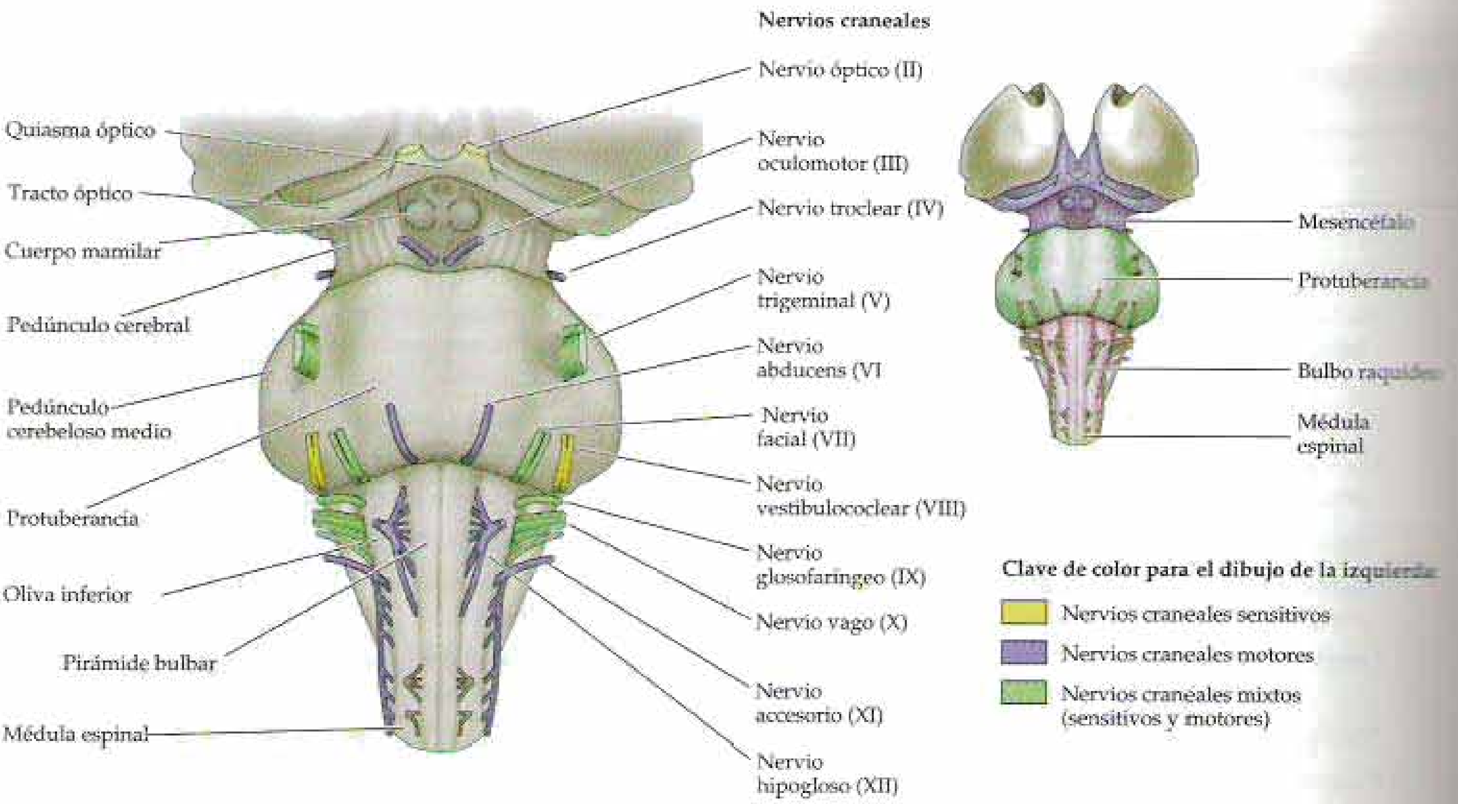

Nervios craneales
Nervio óptico (II)
Quiasma óptico
Nervio oculomotor (III)
Tracto óptico
Nervio troclear (IV)
Cuerpo mamilar
Nervio trigeminal (V)
Pedúnculo cerebral
Nervio abducens (VI
Pedúnculo cerebeloso medio
Nervio facial (VII)
Protuberancia
Nervio vestibulococlear (VIII)
Nervio glosofaringeo (IX)
Oliva inferior
Nervio vago (X)
Pirámide bulbar
Nervio accesorio (XI)
Médula espinal
Nervio hipogloso (XII)
Mesencéfalo
Protuberancia
Bulbo raquídeo
Médula espinal
Clave de color para el dibujo de la izquierda
🟨 Nervios craneales sensitivos
🟪 Nervios craneales motores
🟩 Nervios craneales mixtos (sensitivos y motores)

Fig. A1. A la izquierda hay una vista ventral del tronco del encéfalo que muestra las localizaciones de los nervios craneales a medida que entran o salen del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Los nervios que son exclusivamente sensitivos están indicados en amarillo, los nervios motores en azul y los nervios sensitivomotores mixtos en verde. A la derecha, están indicados las regiones incluidos en cada una de las subdivisiones del tronco del encéfalo (mesencéfalo, violeta; protuberancia, verde; bulbo raquídeo, rosado).

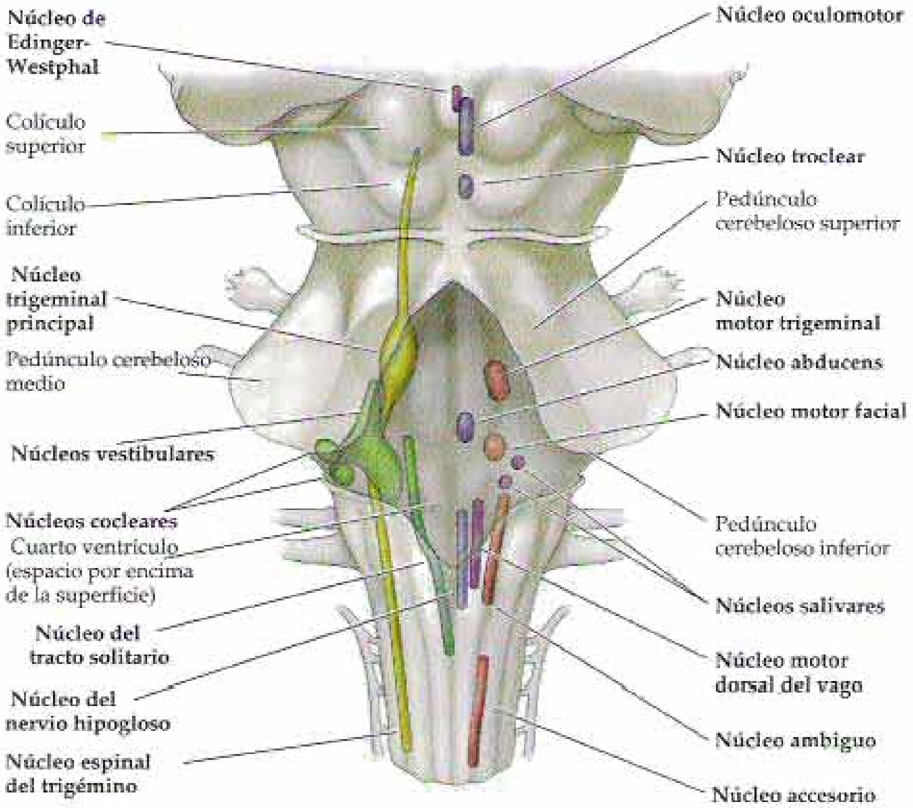
CUADRO A2.

Clasificación y localización de los núcleos de los nervios craneales[a]

Localización	Motores somáticos	Motores braquiales	Motores viscerales	Sensitivos generales	Sensitivos especiales	Sensitivo visceral
Mesencéfalo	Núcleo oculomotor (III) Núcleo troclear (IV)		Núcleo de Edinger-Westphal (III)	Sensitivo trigeminal: núcleo mesencefálico (V, VII, IX, X)		
Protuberancia	Núcleo abducens (VI)	Núcleo motor trigeminal (V) Núcleo facial (VII)	Núcleo salivar superior (VII) Núcleo salivar inferior (IX)	Sensitivo trigeminal: núcleo principal (V, VII, IX, X)	Núcleos vestibulares (VIII)	
Bulbo raquídeo	Núcleo del hipogloso (XII)	Núcleo ambiguo (IX, X) Núcleo espinal accesorio (XI)	Núcleo motor dorsal del vago (X)	Sensitivo trigeminal: núcleo espinal (V, VII, IX, X)	Núcleos cocleares (VIII)	Núcleo del tracto solitario (VII, IX, X)

---

[a] Se muestran entre paréntesis los nervios craneales asociados.


Núcleo de Edinger-Westphal
Colículo superior
Colículo inferior
Núcleo trigeminal principal
Pedúnculo cerebeloso medio
Núcleos vestibulares
Núcleos cocleares
Cuarto ventrículo (espacio por encima de la superficie)
Núcleo del tracto solitario
Núcleo del nervio hipogloso
Núcleo espinal del trigémino
Núcleo oculomotor
Núcleo troclear
Pedúnculo cerebeloso superior
Núcleo motor trigeminal
Núcleo abducens
Núcleo motor facial
Pedúnculo cerebeloso inferior
Núcleos salivares
Núcleo motor dorsal del vago
Núcleo ambiguo
Núcleo accesorio

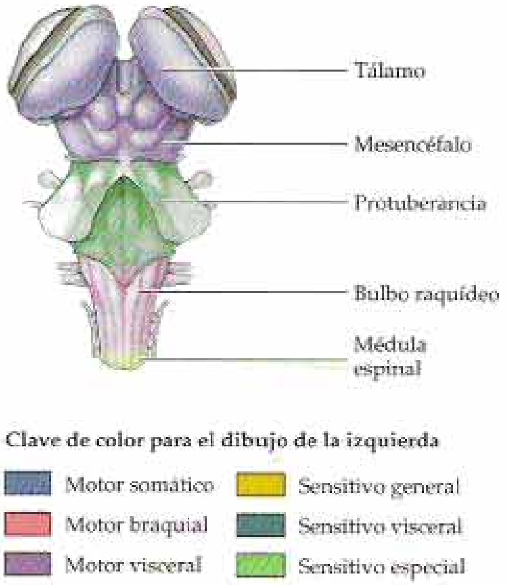
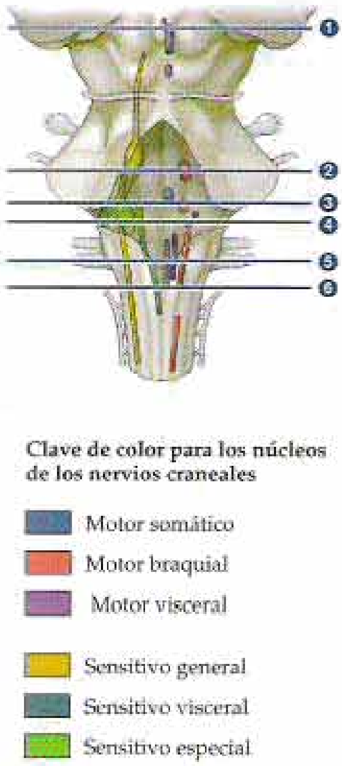

Tálamo
Mesencéfalo
Protuberancia
Bulbo raquídeo
Médula espinal
Clave de color para el dibujo de la izquierda
Motor somático
Motor braquial
Motor visceral
Sensitivo general
Sensitivo visceral
Sensitivo especial

Fig. A2. A la izquierda, vista "fantasma" de la superficie dorsal del tronco del encéfalo que muestra las localizaciones de los núcleos de los nervios craneales en el tronco del encéfalo que constituyen la estructura diana o el origen de los nervios craneales. (Véase cuadro A1 para la relación entre cada nervio craneal y los núcleos de los nervios craneales.) Con excepción de los núcleos de los nervios craneales asociados con el nervio trigeminal, hay una correspondencia bastante estrecha entre la localización de los núcleos de los nervios craneales en el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, y la localización de los nervios craneales asociados. A la derecha se indican las regiones de las subdivisiones principales del tronco del encéfalo (vistas desde la superficie dorsal).

yectan hacia los ganglios periféricos que inervan las estructuras diana de músculo liso o glandular, similares a las neuronas motoras preganglionares en la médula espinal que inervan ganglios autónomos. Por último, los tractos principales ascendentes o descendentes –que transmiten información sensitiva o motora hacia el encéfalo y desde él– se encuentran en las regiones lateral y basal del tronco del encéfalo (fig. A3).

La organización rostrocaudal de los núcleos de los nervios craneales (que son bilateralmente simétricos) refleja la distribución rostrocaudal de las estructuras de cabeza y cuello (véanse fig. A2 y cuadros A1 y A2). Cuanto más caudal sea el núcleo, más caudalmente se localizarán las estructuras diana en la periferia. Por ejemplo, el núcleo espinal accesorio en la médula espinal cervical y el bulbo raquídeo caudal brinda inervación motora a los músculos del cuello y el hombro, y el núcleo motor del nervio vago proporciona inervación preganglionar a muchas estructuras diana entéricas y viscerales. En la protuberancia los músculos sensitivos y motores están vinculados fundamentalmente con la sensación somática del rostro (los núcleos trigeminales principales); el movimiento de las mandíbulas y los músculos de la expresión facial (los núcleos motores trigeminal y facial) y la abducción del ojo (los núcleos del abducens). Más rostralmente, en la porción mesencefálica del tronco del encéfalo, se encuentran núcleos vinculados sobre todo con los movimientos oculares (los núcleos oculomotor y troclear) y la inervación parasimpática preganglionar del iris (los núcleos de Edinger-Westphal). Si bien esta lista no es completa, indica el orden básico de la organización rostrocaudal del tronco del encéfalo.


❶
❷
❸
❹
❺
❻
Clave de color para los núcleos de los nervios craneales
🟦 Motor somático
🟥 Motor braquial
🟪 Motor visceral
🟨 Sensitivo general
▨ Sensitivo visceral
🟩 Sensitivo especial

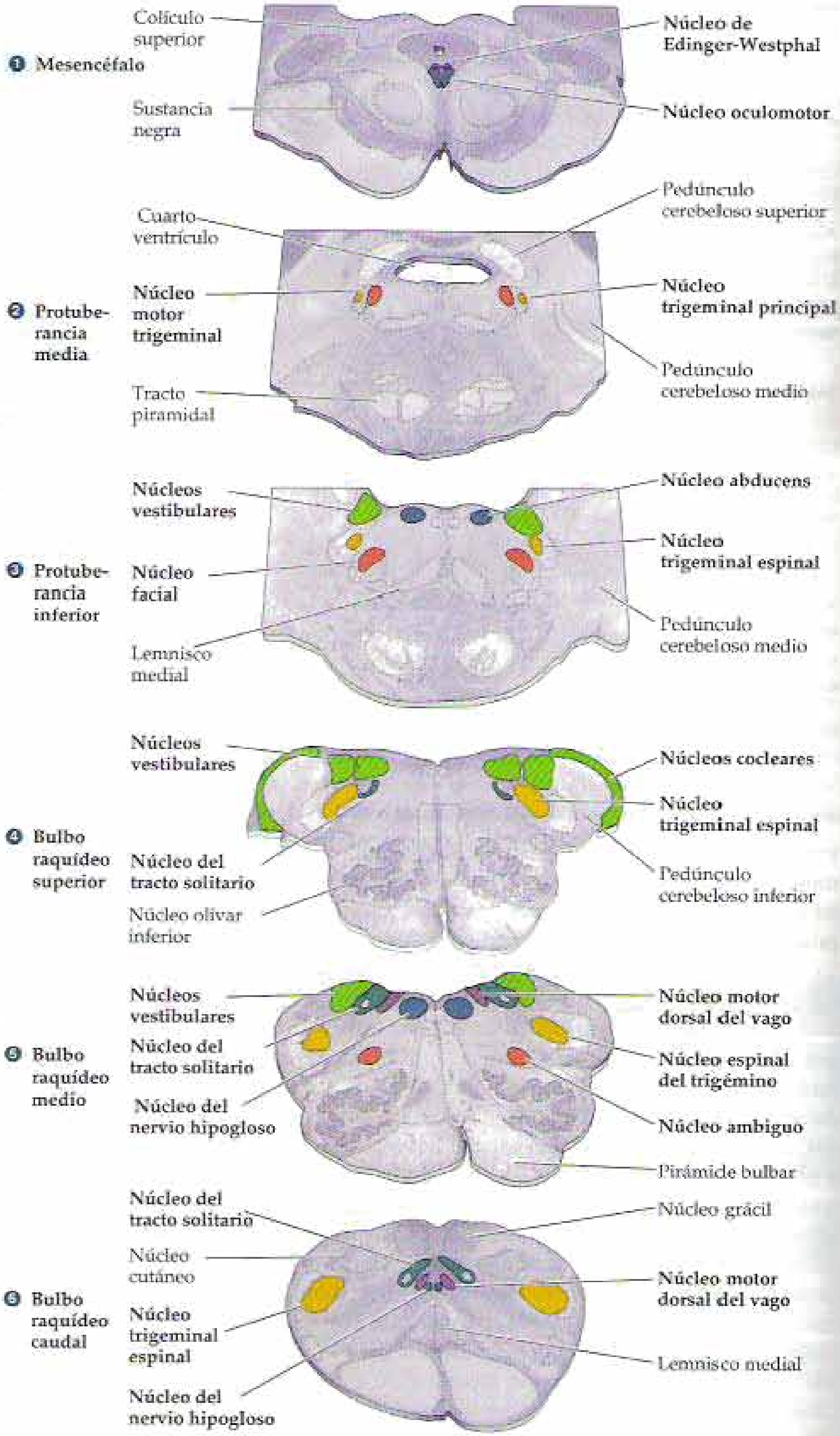

❶ Mesencéfalo
Colículo superior
Sustancia negra
Núcleo de Edinger-Westphal
Núcleo oculomotor
❷ Protuberancia media
Cuarto ventrículo
Núcleo motor trigeminal
Tracto piramidal
Pedúnculo cerebeloso superior
Núcleo trigeminal principal
Pedúnculo cerebeloso medio
❸ Protuberancia inferior
Núcleos vestibulares
Núcleo facial
Lemnisco medial
Núcleo abducens
Núcleo trigeminal espinal
Pedúnculo cerebeloso medio
❹ Bulbo raquídeo superior
Núcleos vestibulares
Núcleo del tracto solitario
Núcleo olivar inferior
Núcleos cocleares
Núcleo trigeminal espinal
Pedúnculo cerebeloso inferior
❺ Bulbo raquídeo medio
Núcleos vestibulares
Núcleo del tracto solitario
Núcleo del nervio hipogloso
Núcleo motor dorsal del vago
Núcleo espinal del trigémino
Núcleo ambiguo
Pirámide bulbar
❻ Bulbo raquídeo caudal
Núcleo del tracto solitario
Núcleo cutáneo
Núcleo trigeminal espinal
Núcleo del nervio hipogloso
Núcleo grácil
Núcleo motor dorsal del vago
Lemnisco medial

Fig. A3. Cortes transversales a través del tronco del encéfalo y la médula espinal que muestran la organización interna a lo largo del eje rostrocaudal. Las localizaciones de los núcleos de los nervios craneales y los tractos ascendentes y descendentes están indicadas en cada corte representativo. La identidad de los núcleos (somatosensitivo o motor; sensitivo visceral o motor; sensitivo braquial o motor) está indicada con la misma clave de colores que en la figura A2. En el apéndice B, figura B7 se indican los territorios vasculares para estos cortes del tronco del encéfalo.

Los neurólogos evalúan las combinaciones de los déficit de nervios craneales para inferir la localización de las lesiones del tronco del encéfalo, o ubicar el origen de la disfunción encefálica en la médula espinal o el encéfalo. Las lesiones más frecuentes del tronco del encéfalo reflejan las regiones vasculares que irrigan subgrupos de núcleos de nervios craneales y tractos ascendentes y descendentes (véase apéndice B, fig. B7). Por ejemplo, una oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), rama de la arteria vertebral que irriga la región lateral del bulbo raquídeo intermedio y rostral, conduce al daño de tres núcleos de nervios craneales y varios tractos (véase la sección "Bulbo raquídeo superior" en la fig. A3). En consecuencia, hay déficit funcionales que reflejan la pérdida del núcleo trigeminal espinal, el núcleo vestibular y el núcleo ambiguo (que contiene neuronas motoras que se proyectan hacia la laringe y la faringe) del mismo lado de la lesión. Además, las vías ascendentes desde la médula espinal que transmiten dolor y temperatura desde la superficie corporal contralateral se ven interrumpidas, lo que conduce a la pérdida contralateral de estas funciones. Por último, se daña el pedúnculo cerebeloso inferior, que contiene proyecciones que transmiten información acerca de la posición del cuerpo hacia el cerebelo para el control postural. Esta pérdida conduce a ataxia (torpeza) del lado de la lesión. Las relaciones anatómicas y la vascularización compartida, más que cualquier principio funcional, unen estos déficit y permiten la localización clínica del daño del tronco del encéfalo. Tanto para los médicos como para los neurobiólogos, el conocimiento del tronco del encéfalo requiere la integración de la información anatómica con el conocimiento de la organización funcional y la patología.

Bibliografía

BLUMENFELD, H. (2002) *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

BRODAL, P. (1992) *The Central Nervous System: Structure and Function*. New York: Oxford University Press.

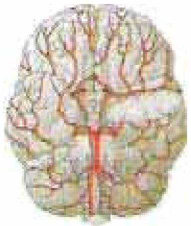
CARPENTER, M. B. Y J. SUTIN (1983) *Human Neuroanatomy*, 8ª ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

ENGLAND, M. A. Y J. WAKELY (1991) *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Yearbook.

HAINES, D. E. (1995) *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*, 2ª ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

MARTIN, J. H. (1996) *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2ª ed. Stamford, CT: Appleton and Lange.

Apéndice B



La irrigación vascular, las meninges y el sistema ventricular

rrigación del encéfalo y la médula espinal

l conocimiento de la irrigación del encéfalo y la médula espinal es fun-
ental para el ejercicio de la medicina, sobre todo para la neurología y la
ocirugía. El daño de los vasos sanguíneos principales por un traumatis-
un accidente cerebrovascular conduce a combinaciones de defectos fun-
ales que reflejan la muerte celular local y la interrupción de los axones
atraviesan la región comprometida por el daño vascular. Por lo tanto, un
cimiento sólido de los vasos sanguíneos cerebrales principales y las
neuroanatómicas que perfunden facilita el diagnóstico inicial de una
ia gama de lesiones y enfermedades encefálicas.

a totalidad de la irrigación del encéfalo y la médula espinal depende de
conjuntos de ramas de la aorta dorsal. Las **arterias vertebrales** nacen de
rterias subclavias, y las **arterias carótidas internas** son ramas de las ar-
carótidas comunes. Las arterias vertebrales y las diez **arterias medula-**
ue nacen en las ramas segmentarias de la aorta proporcionan la vascula-
ión primaria de la médula espinal. Estas arterias medulares se unen para
ar las **arterias espinales anterior** y **posterior** (fig. B1). Si se daña o se
uye cualquiera de las arterias medulares (p. ej., durante la cirugía abdomi-
se puede comprometer la irrigación de partes específicas de la médula es-
. El patrón del daño neurológico resultante difiere según se interrumpa
igación de las arterias posterior o anterior. Como podría esperarse a par-
la disposición de las vías neurales ascendentes y descendentes en la mé-
espinal, por lo general la falta de irrigación posterior conduce a la pér-
de funciones sensitivas, mientras que la falta de irrigación anterior más
nudo produce déficit motores.

or delante de la médula espinal y el tronco del encéfalo, las **arterias ca-**
las internas se ramifican para formar dos arterias cerebrales mayores,
rterias cerebrales anterior y **media**. Las **arterias vertebrales** derecha
uierda se unen a nivel de la protuberancia sobre la superficie ventral del
o del encéfalo para formar la **arteria basilar** en la línea media, que a su
e une a la irrigación proveniente de las carótidas internas en un anillo ar-
en la base del encéfalo (en la vecindad del hipotálamo y los pedúnculos
rales) denominado **polígono de Willis**. Las **arterias cerebrales posterio-**
acen en esta confluencia, al igual que dos arterias pequeñas que forman un
te, las **arterias comunicantes anterior** y **posterior**. La unión de dos fuen-
nportantes de irrigación vascular a través del polígono de Willis presumi-
ente mejora las posibilidades de que cualquier región del encéfalo siga re-
ndo sangre si se ocluye una de la arterias principales (véase recuadro A).

as ramas principales que nacen de la arteria carótida interna –las **arte-**
cerebral anterior y media– forman la **circulación anterior** que irriga

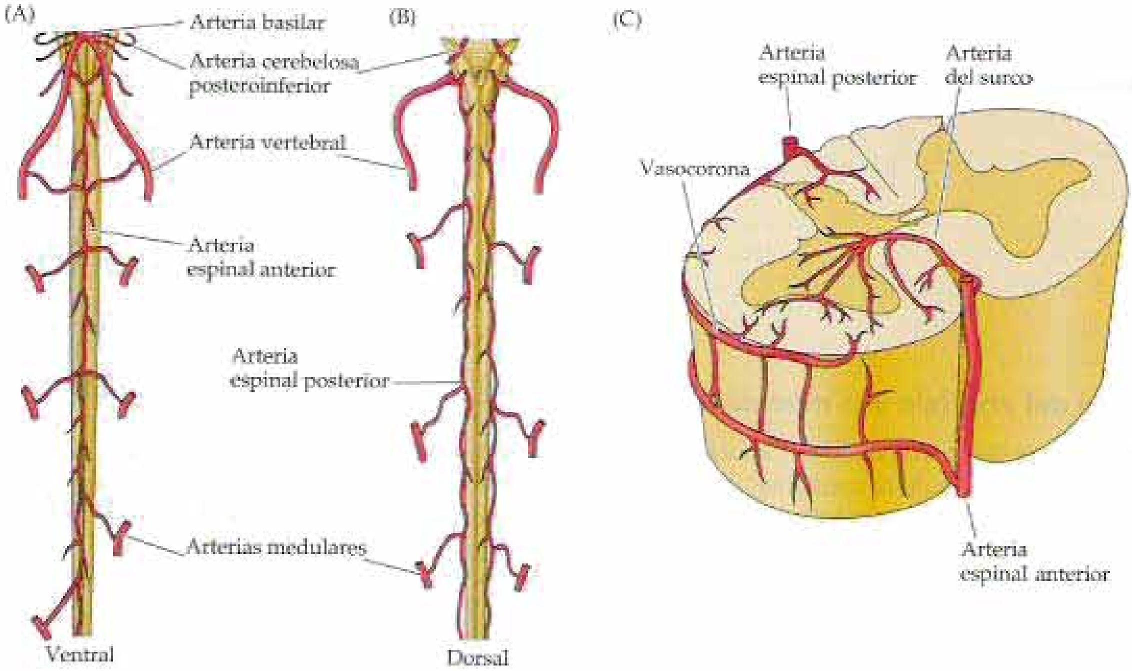


Fig. B1. Irrigación de la médula espinal. **A.** Vista de la superficie ventral (anterior) de la médula espinal. A nivel del bulbo raquídeo las arterias vertebrales dan origen a ramas que se fusionan para formar la arteria espinal anterior. Alrededor de 10 a 12 arterias segmentarias (que nacen de distintas ramas de la aorta) se unen a la arteria espinal anterior a lo largo de su recorrido. Estas arterias segmentarias se conocen como arterias medulares. **B.** Las arterias vertebrales (o la arteria cerebelosa posteroinferior) dan origen a las arterias espinales posteriores apareadas que se encuentran a lo largo de la superficie dorsal (posterior) de la médula espinal. **C.** Corte transversal de la médula espinal, que muestra la distribución de las arterias espinales anterior y posterior. Las arterias espinales anteriores dan origen a abundantes ramas de los surcos que irrigan los dos tercios anteriores de la médula espinal. Las arterias espinales posteriores irrigan gran parte del asta dorsal y las columnas dorsales. Una red de vasos, conocida como vasocorona, conecta estas dos fuentes de irrigación y envía ramas a la sustancia blanca que rodea el margen de la médula espinal.

el encéfalo anterior (fig. B2). Estas arterias se ramifican desde las carótidas internas en el interior del polígono de Willis. Cada una de ellas da origen a ramas que irrigan la corteza y otras que penetran la superficie basal del encéfalo, para irrigar estructuras profundas como los ganglios basales, el tálamo y la cápsula interna. Son particularmente prominentes las **arterias lenticuloestriadas** que se ramifican desde la arteria cerebral media. Estas arterias irrigan los ganglios basales y el tálamo. La **circulación posterior** del encéfalo irriga la corteza cerebral posterior, el mesencéfalo y el tronco del encéfalo; comprende ramas de arterias que nacen de las **arterias cerebral posterior**, **basilar** y **vertebral**. El patrón de distribución arterial es similar para todas las subdivisiones del tronco del encéfalo: las arterias de la línea media irrigan las estructuras mediales, las laterales irrigan el tronco del encéfalo lateral y las dorsolaterales irrigan las estructuras dorsolaterales del tronco del encéfalo y el cerebelo (figs. B2 y B3). Entre las arterias dorsolaterales más importantes (también denominadas **arterias circunferenciales largas**) se encuentran la **arteria cerebelosa posteroinferior (PICA)** y la **arteria cerebelosa anteroinferior (AICA)**, que irrigan distintas regiones del bulbo raquídeo y la protuberancia. Estas arterias, así como las ramas de la arteria basilar que penetran el tronco del encéfalo desde sus superficies ventral y lateral (denominadas **arterias paramedianas** y **circunferenciales cortas**), son sitios especialmente frecuentes de oclusión y conducen a déficit funcionales específicos de la función de los nervios craneales, somatosensitiva y motora (véase apéndice A).

Las demandas fisiológicas que cubre la irrigación del encéfalo son particularmente importantes dado que las neuronas son más sensibles a la privación de oxígeno que otros tipos de células con índices metabólicos más bajos. Además, el encéfalo corre el riesgo de las toxinas circulantes y está protegido específicamente a este respecto por la **barrera hematoencefálica** (véase más adelante). Como resultado del alto índice metabólico de las neuronas, el tejido encefálico privado de oxígeno y glucosa como resultado del compromiso

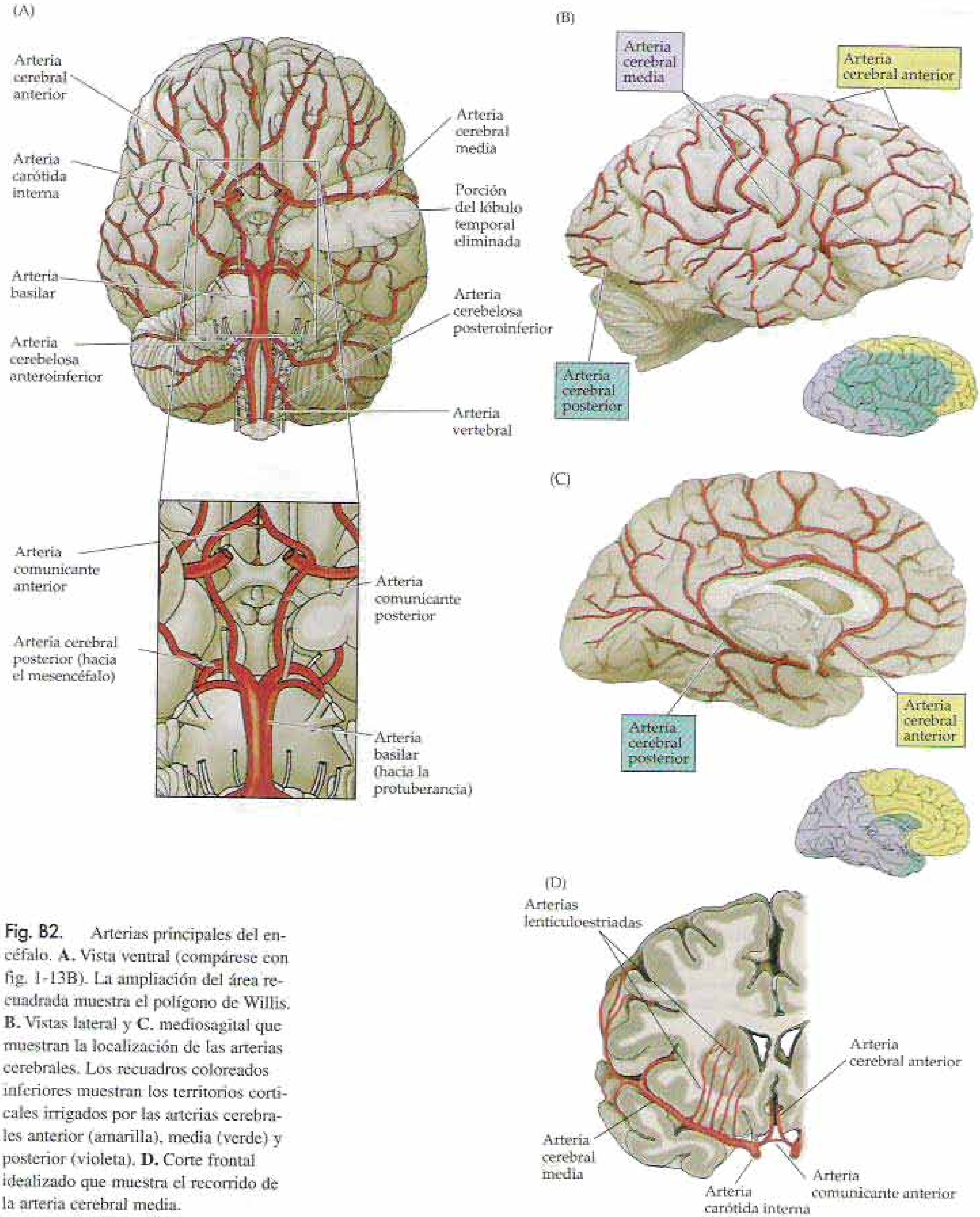

(A)
Arteria cerebral anterior
Arteria carótida interna
Arteria basilar
Arteria cerebelosa anteroinferior
Arteria cerebral media
Porción del lóbulo temporal eliminada
Arteria cerebelosa posteroinferior
Arteria vertebral
Arteria comunicante anterior
Arteria cerebral posterior (hacia el mesencéfalo)
Arteria comunicante posterior
Arteria basilar (hacia la protuberancia)
(B)
Arteria cerebral media
Arteria cerebral anterior
Arteria cerebral posterior
(C)
Arteria cerebral posterior
Arteria cerebral anterior
(D)
Arterias lenticuloestriadas
Arteria cerebral anterior
Arteria cerebral media
Arteria carótida interna
Arteria comunicante anterior

Fig. B2. Arterias principales del encéfalo. **A.** Vista ventral (compárese con fig. 1-13B). La ampliación del área recuadrada muestra el polígono de Willis. **B.** Vistas lateral y **C.** mediosagital que muestran la localización de las arterias cerebrales. Los recuadros coloreados inferiores muestran los territorios corticales irrigados por las arterias cerebrales anterior (amarilla), media (verde) y posterior (violeta). **D.** Corte frontal idealizado que muestra el recorrido de la arteria cerebral media.

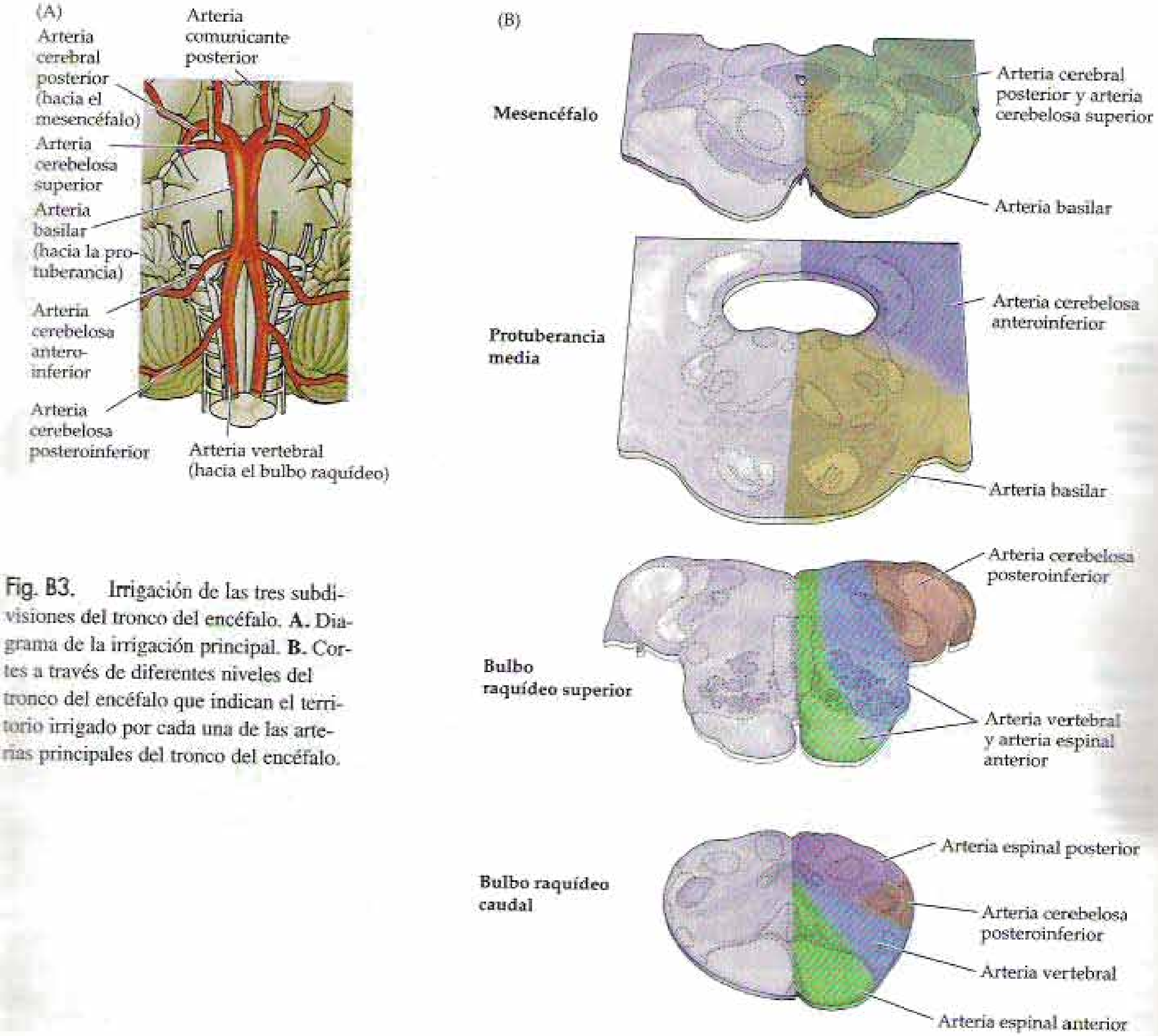

(A)
Arteria comunicante posterior
Arteria cerebral posterior (hacia el mesencéfalo)
Arteria cerebelosa superior
Arteria basilar (hacia la protuberancia)
Arteria cerebelosa anteroinferior
Arteria cerebelosa posteroinferior
Arteria vertebral (hacia el bulbo raquídeo)
(B)
Mesencéfalo
Arteria cerebral posterior y arteria cerebelosa superior
Arteria basilar
Protuberancia media
Arteria cerebelosa anteroinferior
Arteria basilar
Bulbo raquídeo superior
Arteria cerebelosa posteroinferior
Arteria vertebral y arteria espinal anterior
Bulbo raquídeo caudal
Arteria espinal posterior
Arteria cerebelosa posteroinferior
Arteria vertebral
Arteria espinal anterior

Fig. B3. Irrigación de las tres subdivisiones del tronco del encéfalo. **A.** Diagrama de la irrigación principal. **B.** Cortes a través de diferentes niveles del tronco del encéfalo que indican el territorio irrigado por cada una de las arterias principales del tronco del encéfalo.

de la irrigación es probable que sufra un daño transitorio o permanente. La pérdida breve de irrigación (denominada isquemia) puede producir cambios celulares, que si no se revierten rápidamente pueden llevar a la muerte celular. La pérdida sostenida de irrigación conduce mucho más directamente a la muerte y la degeneración de las células privadas. Los accidentes cerebrovasculares –término anacrónico que se refiere a la muerte o la disfunción del tejido encefálico debido a enfermedad vascular– a menudo siguen a la oclusión (o la hemorragia) de las arterias encefálicas (recuadro A). Históricamente, los estudios de las consecuencias funcionales de los accidentes cerebrovasculares y su relación con los territorios vasculares en el encéfalo y la médula espinal, proporcionaron información acerca de la localización de distintas funciones encefálicas. Por ejemplo, la localización de las funciones principales del lenguaje en el hemisferio izquierdo se descubrió de esta forma hacia finales del

Recuadro A
Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es la causa neurológica más frecuente para el ingreso en un hospital, y es la tercera causa de muerte en los Estados Unidos (después de las cardiopatías y el cáncer). El término "accidente cerebrovascular" se refiere a la aparición súbita de un déficit neurológico limitado, como debilidad o parálisis de una extremidad, o a la incapacidad repentina para hablar. El inicio del déficit en segundos, minutos u horas define al problema como de origen vascular. La función encefálica es en sumo grado dependiente del aporte continuo de oxígeno, como lo demuestra el inicio del estado de inconsciencia dentro de los 10 segundos del bloqueo de su irrigación (p. ej., por paro cardíaco). En un primer momento, el daño neuronal es reversible, pero finalmente se torna permanente si no se restablece rápidamente la irrigación.

Los accidentes cerebrovasculares pueden subdividirse en tres tipos principales: trombóticos, embólicos y hemorrágicos. La variedad trombótica es causada por una reducción local del flujo sanguíneo que se origina en la formación ateroesclerótica en uno de los vasos sanguíneos cerebrales, al que finalmente ocluye. Como alternativa, se puede producir una reducción del flujo sanguíneo cuando se desprende una embolia (término que significa objeto suelto en el torrente sanguíneo) desde el corazón (o una placa ateroesclerótica en las arterias carótidas o vertebrales) y pasa hasta una arteria (o arteriola) cerebral donde forma un tapón. Se desarrolla un accidente cerebrovascular hemorrágico cuando se rompe un vaso sanguíneo cerebral como resultado de hipertensión, un aneurisma congénito (prominencia en un vaso) o una malformación arteriovenosa congénita. La frecuencia relativa de los accidentes cerebrovasculares trombóticos, embólicos y hemorrágicos es de alrededor del 50%, 30% y 20%, respectivamente.

El diagnóstico de accidente cerebrovascular se basa fundamentalmente en una anamnesis precisa y un examen neurológico competente. En realidad, el neurólogo C. Miller Fisher, maestro del diagnóstico a la cabecera del paciente, señaló que los estudiantes de medicina y los residentes deben aprender neurología "accidente cerebrovascular por accidente cerebrovascular". El conocimiento de la porción del encéfalo irrigada por cada una de las arterias mayores (véase texto) permite que un médico sagaz identifique el vaso sanguíneo ocluido.

Más recientemente, las técnicas por imágenes como TC y RM (véase recuadro A en cap. 1) facilitaron mucho la capacidad del médico para identificar y localizar pequeñas hemorragias y regiones de tejido con daño permanente. Más aún, la ecografía Doppler, la angiorresonancia magnética y las imágenes de los vasos sanguíneos por la infusión directa de colorante radioopaco pueden señalar ahora placas ateroescleróticas, aneurismas y otras anomalías vasculares.

Es factible aplicar distintos enfoques terapéuticos a los accidentes cerebrovasculares. En la actualidad la disolución de un tapón trombótico mediante activador del plasminógeno tisular (TPA) y otros compuestos es la práctica clínica estándar para algunos pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular. Además, el conocimiento reciente de algunos de los mecanismos por los cuales la isquemia lesiona el tejido encefálico convirtió las estrategias farmacológicas para minimizar la lesión neuronal después de un accidente cerebrovascular en una posibilidad eficaz (véase recuadro D en cap. 6). Los accidentes cerebrovasculares se tratan con neurocirugía que incluye el hallazgo y la detención del sangrado del vaso defectuoso (cuando es técnicamente posible).

Estos enfoques pueden minimizar la pérdida funcional; sin embargo, los accidentes cerebrovasculares aún son un riesgo grave para la salud de los que nunca hay una recuperación completa. La incapacidad del encéfalo maduro para reemplazar grandes poblaciones de neuronas dañadas o muertas, o reparar tractos axónicos largos una vez que se comprometieron, siempre impide el restablecimiento completo de las funciones perdidas.

Bibliografía

ADAMS, R. D., M. VICTOR Y A. H. ROPPER (2001) *Principles of Neurology*, 7ª ed. New York: McGraw-Hill, cap. 34, pp. 821-924.

siglo XIX (véase cap. 26). En la actualidad, las técnicas de imágenes funcionales no invasivas basadas en el flujo sanguíneo (véase recuadro A en el cap. 1) suplantaron en gran parte a la correlación de los signos y síntomas clínicos con la localización del tejido encefálico observada en la necropsia.

La barrera hematoencefálica

La interfaz entre las paredes de los capilares y el tejido circundante es importante en todo el cuerpo, ya que mantiene las concentraciones vascular y extravascular de iones y moléculas en niveles apropiados en estos dos compartimientos. En el encéfalo esta interfaz es especialmente importante y se le acordó un nombre aliterado, "barrera hematoencefálica". Las propiedades especiales de la barrera hematoencefálica fueron observadas inicialmente por el bacteriólogo del siglo XIX Paul Ehrlich, quien observó que los colorantes inyectados por vía intravenosa escapaban a los capilares en la mayoría de las regiones del cuerpo para teñir los tejidos circundantes; sin embargo, el encéfalo no se tiñó. Ehrlich arribó a la conclusión errónea de que el encéfalo tenía poca afinidad con los colorantes; su estudiante, Edwin Goldmann, demostró que estos colorantes no atraviesan las paredes especializadas de los capilares encefálicos.

La restricción de moléculas grandes como los colorantes de Ehrlich (y muchas moléculas más pequeñas) al espacio vascular es resultado de las uniones estrechas entre las células endoteliales capilares vecinas en el encéfalo (fig. B4). Estas uniones no se encuentran en los capilares de otras partes del cuerpo, donde los espacios entre las células endoteliales adyacentes permiten un

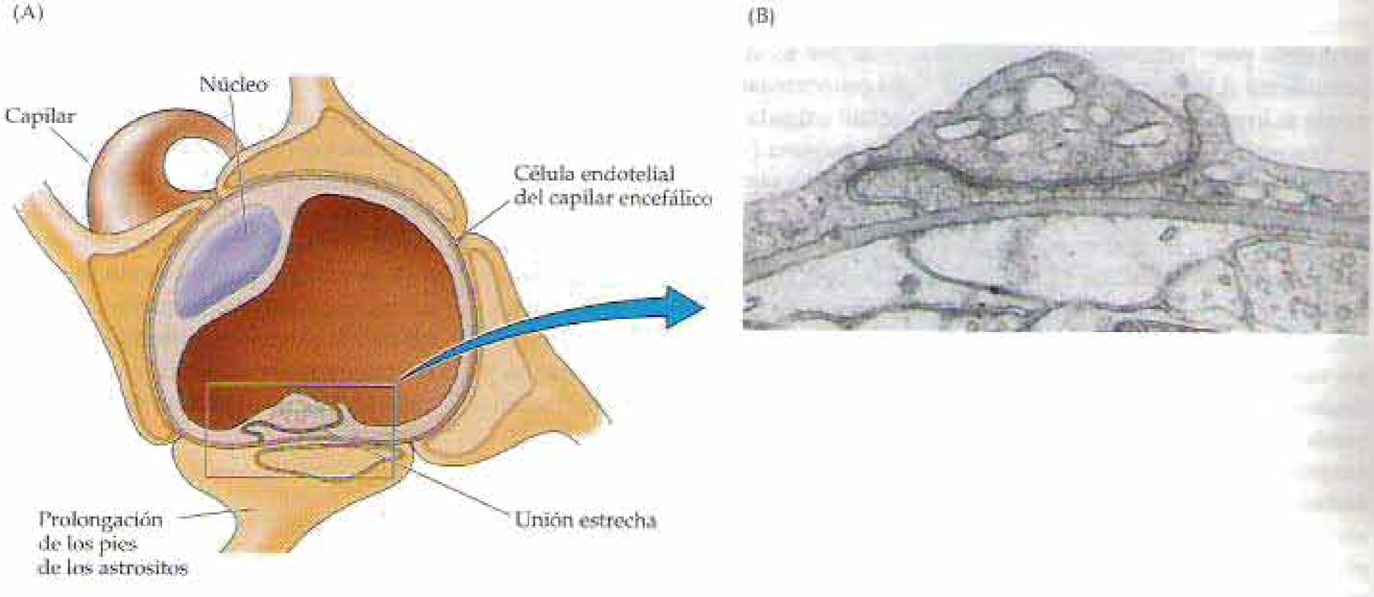

(A)
Núcleo
Capilar
Célula endotelial del capilar encefálico
Prolongación de los pies de los astrositos
Unión estrecha
(B)

Fig. B4. Base celular de la barrera hematoencefálica. **A.** Diagrama de un capilar encefálico en corte transversal y vistas reconstruidas, que muestran las uniones estrechas endoteliales y el revestimiento del capilar por los pies terminales de los astrositos. **B.** Micrografía electrónica del área recuadrada en **A**, que muestra el aspecto de las uniones estrechas entre células endoteliales vecinas (*flechas*). (A, tomado de Goldstein y Betz, 1986; B, tomado de Peters y col., 1991.)

tráfico iónico y molecular mucho mayor. Tom Reese, Morris Karnovsky y Milton Brightman demostraron por primera vez en la década de 1960 la estructura de las uniones estrechas. Utilizando microscopia electrónica después de la inyección de agentes intravasculares electrodensos, como sales de lantano, estos autores comprobaron que la íntima aposición de las membranas de las células endoteliales impedía el pasaje de estos iones (panel B de fig. B4). Las sustancias que atraviesan las paredes de los capilares encefálicos deben moverse *a través* de las membranas de las células endoteliales. En consecuencia, la entrada de las moléculas en el encéfalo debe estar determinada por la solubilidad de un agente en los lípidos, el componente principal de las membranas celulares. No obstante, muchos iones y moléculas que no son fácilmente solubles en los lípidos se *mueven* con bastante rapidez desde el espacio vascular hacia el tejido encefálico. Una molécula similar a la glucosa, la fuente primaria de energía metabólica para neuronas y células gliales, es un ejemplo evidente. Esta paradoja se explica por la presencia de transportadores específicos de glucosa, y otras moléculas y iones fundamentales.

Además de las uniones estrechas, los "pies terminales" de los astrocitos (las regiones terminales de las prolongaciones de los astrocitos) rodean el exterior de las células endoteliales capilares. La razón para esta lealtad endotelioglial no está clara, pero puede reflejar la influencia de los astrocitos sobre la formación y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica.

El encéfalo, más que cualquier otro órgano, debe estar protegido cuidadosamente de las variaciones anómalas en su medio iónico, así como de las moléculas potencialmente tóxicas que encuentran su camino en el espacio vascular por ingestión, infección u otro medio. Por lo tanto, la barrera hematoencefálica es fundamental para la protección y la homeostasis. También constituye un problema importante para la llegada de fármacos al encéfalo. Las moléculas grandes (o insolubles en los lípidos) pueden introducirse en el encéfalo pero sólo luego de la interrupción transitoria de la barrera hematoencefálica por medio de agentes hiperosmóticos como el manitol.

Las meninges

La cavidad craneal se divide convencionalmente en tres regiones denominadas fosas craneales anterior, media y posterior. Hay tres capas de tejido protector que rodean y sostienen el encéfalo en el interior de esta cavidad, que también se extienden hacia abajo en el tronco del encéfalo y la médula espinal. En conjunto, estas capas se denominan **meninges** (fig. B5). La capa más externa de las meninges se denomina **duramadre** (que significa "madre dura", porque es gruesa y resistente). La capa media se denomina **aracnoides** por las prolongaciones aracniformes denominadas trabéculas aracnoides que se extienden desde ella hacia la tercera capa, la **piamadre**, una capa delgada y delicada de células que reviste estrechamente la superficie del encéfalo. Como la piamadre se adhiere en gran medida al encéfalo a medida que su superficie se curva y se pliega, mientras que la aracnoides no lo hace, hay lugares –denominados **cisternas**– donde el espacio subaracnoideo crece para formar colecciones importantes de LCR. Las arterias principales que irrigan el encéfalo pasan a través del espacio subaracnoideo donde dan origen a ramas que penetran la sustancia de los hemisferios. Por lo tanto, el espacio subaracnoideo es un sitio frecuente de hemorragia luego de un traumatismo. Una colección de sangre entre las capas meníngeas se denomina hemorragia subdural o subaracnoidea, para distinguirla de la hemorragia en el interior del encéfalo en sí.

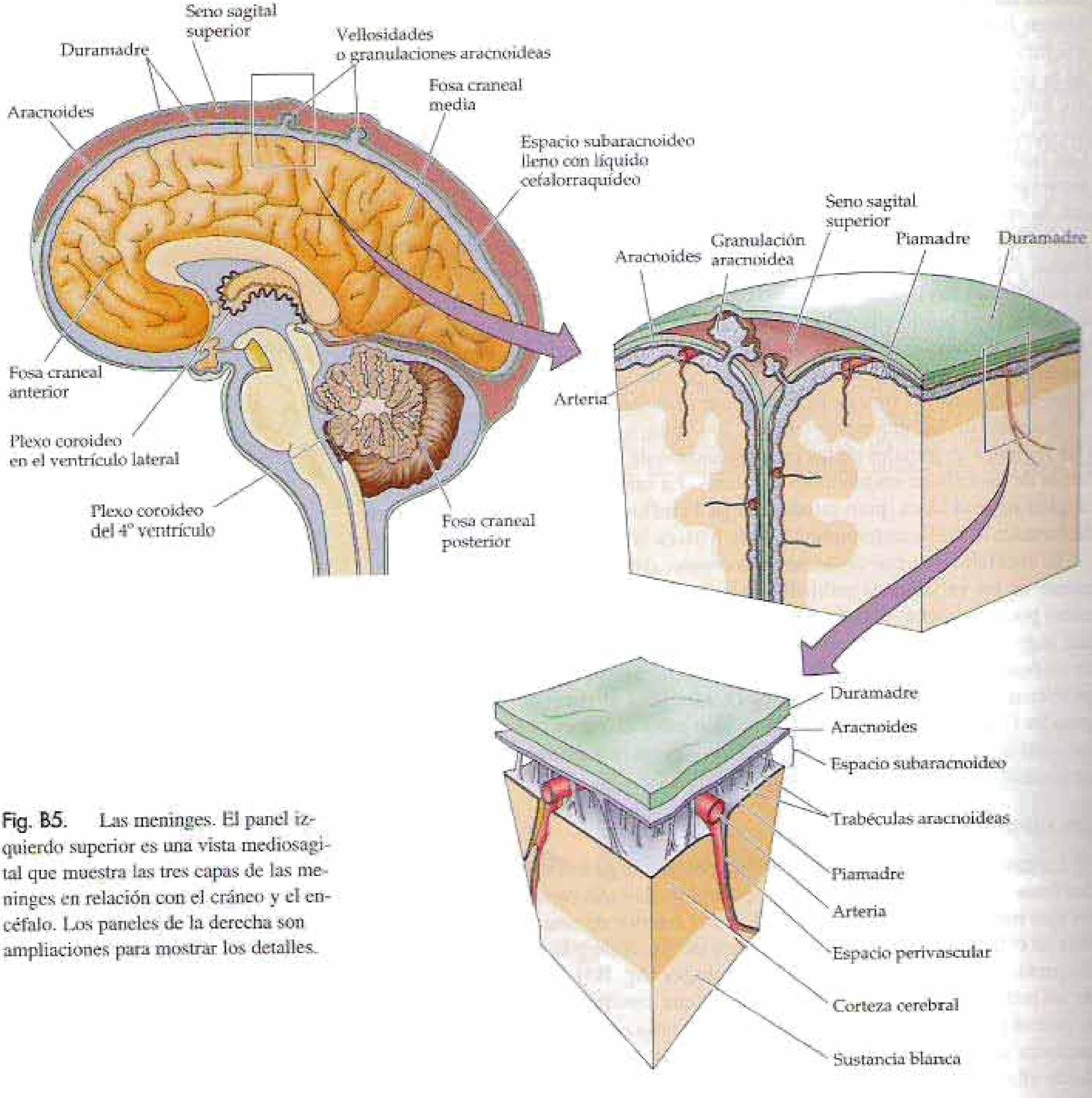

Seno sagital superior
Vellosidades o granulaciones aracnoideas
Duramadre
Aracnoides
Fosa craneal media
Espacio subaracnoideo lleno con líquido cefalorraquídeo
Fosa craneal anterior
Plexo coroideo en el ventrículo lateral
Plexo coroideo del 4° ventrículo
Fosa craneal posterior
Seno sagital superior
Granulación aracnoidea
Aracnoides
Piamadre
Duramadre
Arteria
Duramadre
Aracnoides
Espacio subaracnoideo
Trabéculas aracnoideas
Piamadre
Arteria
Espacio perivascular
Corteza cerebral
Sustancia blanca

Fig. B5. Las meninges. El panel izquierdo superior es una vista mediosagital que muestra las tres capas de las meninges en relación con el cráneo y el encéfalo. Los paneles de la derecha son ampliaciones para mostrar los detalles.

El sistema ventricular

Los ventrículos cerebrales son una serie de espacios interconectados ocupados por líquido que se ubican en el centro del encéfalo anterior y el tronco del encéfalo (figs. B6 y B7). Estos espacios están llenos de **líquido cefalorraquídeo (LCR)** producido por una estructura vascular modificada denominada **plexo coroideo**, que está presente en cada uno de los ventrículos. El líquido cefalorraquídeo atraviesa el sistema ventricular y fluye a través de perforaciones en el revestimiento delgado del cuarto ventrículo (véase fig. B6); finalmente es absorbido por estructuras especializadas denominadas vellosidades o granulaciones aracnoideas (véase fig. B5), y retorna a la circulación venosa.

La presencia de espacios ventriculares en las distintas subdivisiones del encéfalo indica que los ventrículos constituyen el derivado adulto del espacio abierto o lumen del tubo neural embrionario (véase cap. 21). Sin bien no tienen ninguna función singular, los espacios ventriculares presentes en los cortes que atraviesan el encéfalo proporcionan otra guía útil para la localización (fig. B8). Los más grandes de estos espacios son los **ventrículos laterales** (antes denominados primero y segundo ventrículo), uno en el interior de cada uno de los hemisferios cerebrales. Estos ventrículos particulares se observan mejor en los cortes frontales, donde su superficie ventral habitualmente está definida por los ganglios basales, su superficie dorsal por el cuerpo calloso y su superficie medial por el **septum pellucidum**, una lámina de tejido membranoso que forma parte de la superficie sagital de la línea media de los hemisferios cerebrales. Los ventrículos laterales, al igual que varias estructuras del telencéfalo, poseen una forma de "C" formada por el crecimiento no uniforme de los hemisferios cerebrales durante el desarrollo embrionario (véase fig. 21-5). El LCR fluye desde los ventrículos laterales a través de orificios pequeños (denominados foramen interventricular o foramen de Monro) hacia un espacio estrecho en la línea media entre los tálamos derecho e izquierdo, el **tercer ventrículo**. Este ventrículo continúa caudalmente con el **acueducto cerebral** (también denominado acueducto de Silvio), que pasa a través del mesencéfalo. En su extremo caudal, el acueducto se abre en el cuarto ventrículo, un espacio más grande en la protuberancia dorsal y el bulbo raquídeo. El cuarto ventrículo, cubierto en su cara dorsal por el cerebelo, se estrecha caudalmente para formar el conducto central de la médula espinal.

El volumen total normal de LCR en el sistema ventricular es de aproximadamente 140 mL. El plexo coroideo produce alrededor de 500 mL de LCR por día, de modo que se recambia la totalidad del volumen presente en el sistema varias veces al día. Por lo tanto, el deterioro de la absorción o la obstrucción del flujo del LCR conduce a un exceso de líquido cefalorraquídeo en la cavidad intracraneal, trastorno denominado **hidrocefalia** (literalmente, "cabeza de agua").

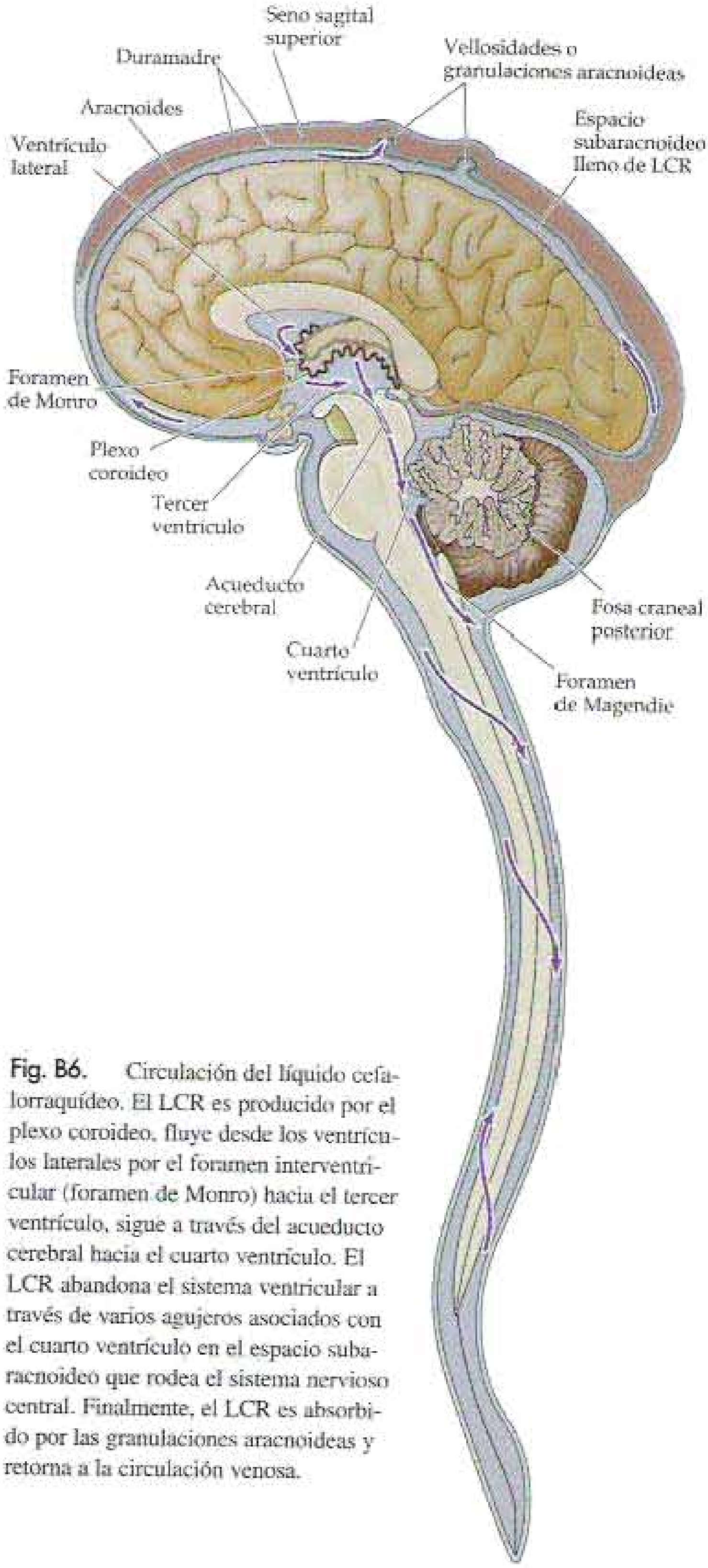
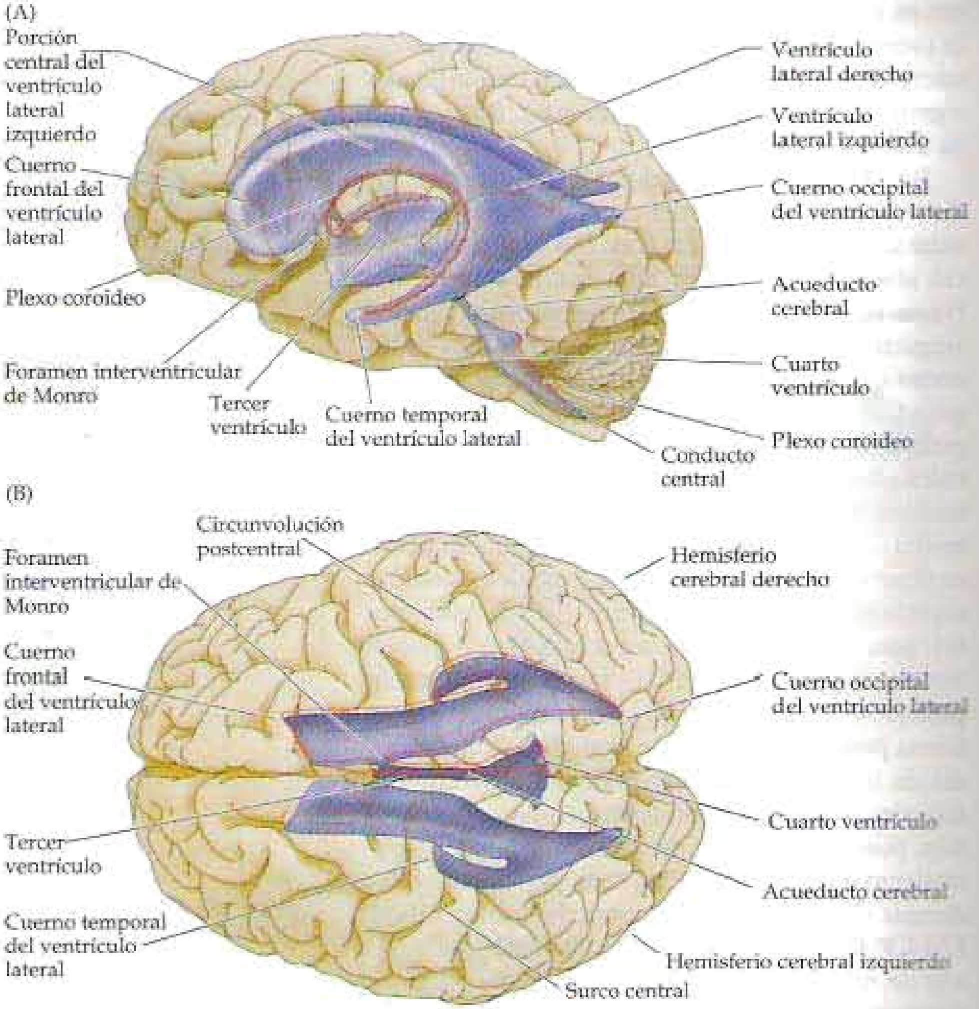
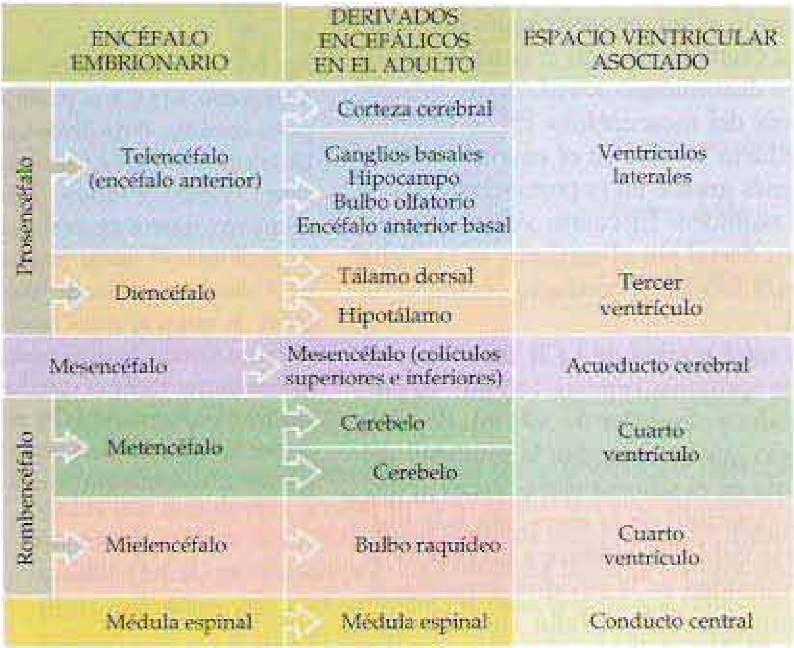


Fig. B6. Circulación del líquido cefalorraquídeo. El LCR es producido por el plexo coroideo, fluye desde los ventrículos laterales por el foramen interventricular (foramen de Monro) hacia el tercer ventrículo, sigue a través del acueducto cerebral hacia el cuarto ventrículo. El LCR abandona el sistema ventricular a través de varios agujeros asociados con el cuarto ventrículo en el espacio subaracnoideo que rodea el sistema nervioso central. Finalmente, el LCR es absorbido por las granulaciones aracnoideas y retorna a la circulación venosa.

Fig. B7. Sistema ventricular del encéfalo humano. **A.** Localización de los ventrículos como se observa en una vista lateral izquierda transparente. **B.** Vista dorsal de los ventrículos. **C.** Cuadro que muestra los espacios ventriculares asociados con cada una de las subdivisiones principales del encéfalo. (Véase capítulo 21 en el que se describe el desarrollo encefálico y se explica en detalle el origen de los espacios ventriculares.)


(A)
Porción central del ventrículo lateral izquierdo
Cuerno frontal del ventrículo lateral
Plexo coroideo
Foramen interventricular de Monro
Tercer ventrículo
Cuerno temporal del ventrículo lateral
Ventrículo lateral derecho
Ventrículo lateral izquierdo
Cuerno occipital del ventrículo lateral
Acueducto cerebral
Cuarto ventrículo
Plexo coroideo
Conducto central
(B)
Circunvolución postcentral
Foramen interventricular de Monro
Hemisferio cerebral derecho
Cuerno frontal del ventrículo lateral
Cuerno occipital del ventrículo lateral
Cuarto ventrículo
Tercer ventrículo
Acueducto cerebral
Cuerno temporal del ventrículo lateral
Hemisferio cerebral izquierdo
Surco central

(C)



	ENCÉFALO EMBRIONARIO	DERIVADOS ENCEFÁLICOS EN EL ADULTO	ESPACIO VENTRICULAR ASOCIADO
Prosencéfalo	Telencéfalo (encéfalo anterior)	Corteza cerebral	Ventrículos laterales
		Ganglios basales Hipocampo Bulbo olfatorio Encéfalo anterior basal	
	Diencéfalo	Tálamo dorsal	Tercer ventrículo
		Hipotálamo	
	Mesencéfalo	Mesencéfalo (colículos superiores e inferiores)	Acueducto cerebral
Rombencéfalo	Metencéfalo	Cerebelo	Cuarto ventrículo
		Cerebelo	
	Mielencéfalo	Bulbo raquídeo	Cuarto ventrículo
	Médula espinal	Médula espinal	Conducto central

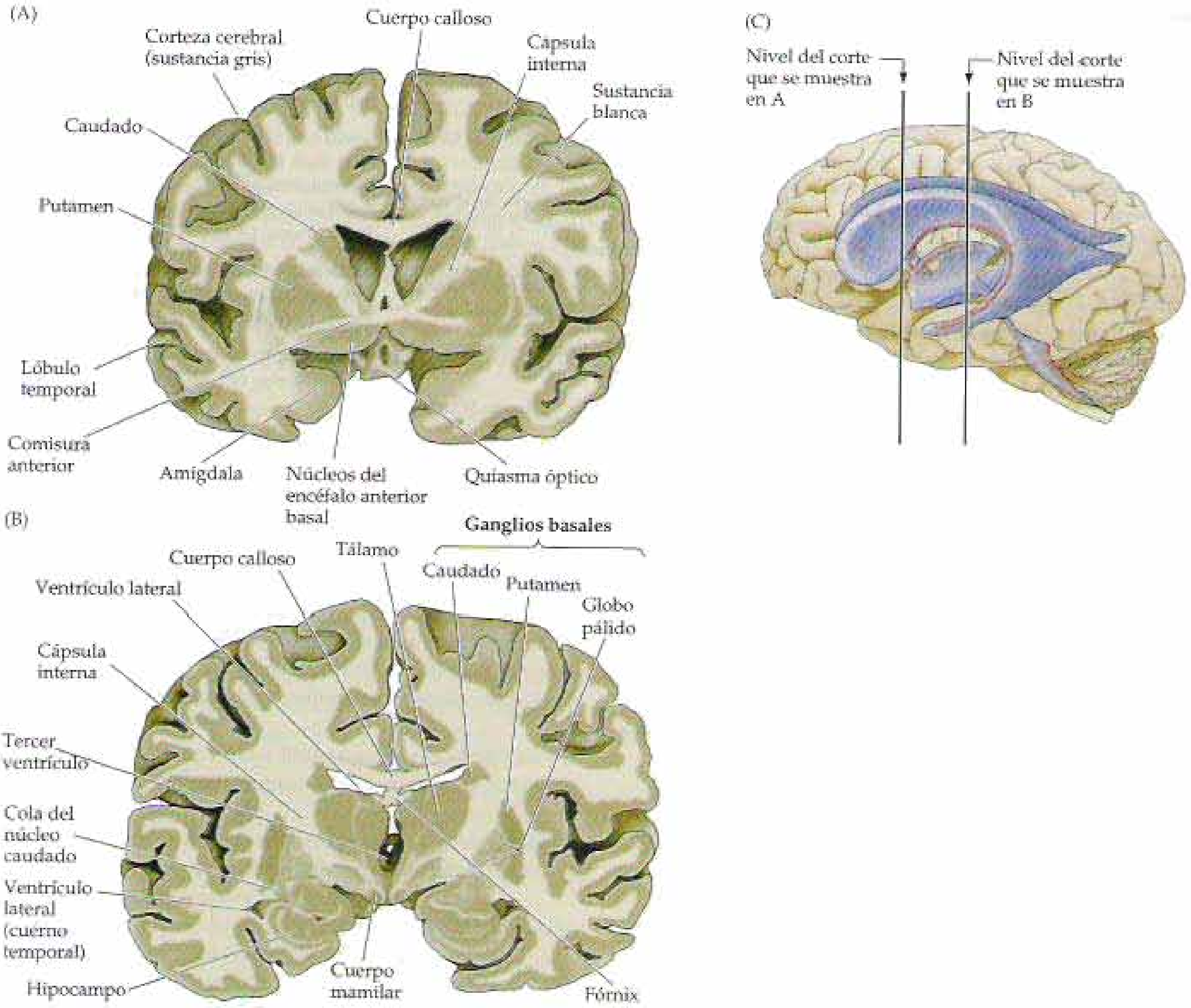

(A)
Corteza cerebral (sustancia gris)
Cuerpo calloso
Cápsula interna
Sustancia blanca
Caudado
Putamen
Lóbulo temporal
Comisura anterior
Amígdala
Núcleos del encéfalo anterior basal
Quiasma óptico
(B)
Ganglios basales
Cuerpo calloso
Tálamo
Caudado
Putamen
Globo pálido
Ventrículo lateral
Cápsula interna
Tercer ventrículo
Cola del núcleo caudado
Ventrículo lateral (cuerno temporal)
Hipocampo
Cuerpo mamilar
Fórnix
(C)
Nivel del corte que se muestra en A
Nivel del corte que se muestra en B

Fig. B8. El sistema ventricular según se observa en los cortes encefálicos coronales. **A**, **B**. Localización de los ventrículos en el corte coronal. Obsérvese que el ventrículo lateral aparece doble en el corte (**B**). **C**. Vista transparente del sistema ventricular que indica la localización aproximada de los cortes en **A** y **B**.

Bibliografía

Blumenfeld, H. (2002) *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Brightman, M. W. y T. S. Reese (1969) Junctions between intimately opposed cell membranes in the vertebrate brain. J. Cell Biol. 40: 648-677.

Brodal, P. (1992) *The Central Nervous System: Structure and Function*. New York: Oxford University Press.

Carpenter, M. B. y J. Sutin (1983) *Human Neuroanatomy*, 8ª ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

England, M. A. y J. Wakely (1991) *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Yearbook.

Goldstein, G. W. y A. L. Betz (1986) The blood-brain barrier. Sci. Amer. 255(3):74-83.

Haines, D. E. (1995) *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*, 2ª ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

Martin, J. H. (1996) *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2ª ed. Stamford, CT: Appleton and Lange.

Netter, F. H. (1983) *The CIBA Collection of Medical Illustrations*, vols. I y II.

Peters, A., S. L. Palay y H. de F. Webster (1991) *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3ª ed. Oxford University Press, New York.

Schmidley, J. W. y E. F. Maas (19909 Cerebrospinal fluid, blood-brain barrier and brain edema. En *Neurobiology of Disease*, A. L. Pearlman and R.C. Collins (eds.). New York: Oxford University Press, Chapter 19, pp. 380-398.

Reese, T. S. y M. J. Karnovsky (1967) Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. J. Cell Biol. 34: 207-217.

Waxman, S. G. y J. DeGroot (1995) Correlative Neuroanatomy, 22ª ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange.

Glosario

acetilcolina *acetyicholine* Neurotransmisor de las sinapsis de las neuronas motoras, los ganglios autónomos y distintas sinapsis centrales; se une a dos tipos de receptores: canales iónicos con puerta de ligando (receptores nicotínicos) y receptores acoplados a la proteína G (receptores muscarínicos).

ácido retinoico *retinoic acid* Derivado de vitamina A que actúa como inductor durante las primeras etapas del desarrollo encefálico.

acromatopsia, cerebral *achromatopsia, cerebral* Pérdida de la visión de los colores como resultado del daño de la corteza visual extraestriada.

activación *activation* Apertura de los canales iónicos dependiente del tiempo en respuesta a un estímulo, por lo general la despolarización de la membrana.

acueducto cerebral *cerebral aqueduct* Porción del sistema ventricular que conecta el tercer y el cuarto ventrículos.

adaptación *adaptation* Fenómeno de ajuste de los receptores sensitivos a diferentes niveles de estimulación; es crítica para permitir la operación de los sistemas sensitivos en un amplio rango dinámico.

adenililciclasa *adenylyl cyclase* Enzima unida a la membrana que puede ser activada por proteínas G para catalizar la síntesis de AMP cíclico a partir de ATP.

adrenalina *epinephrine (adrenaline)* Hormona y neurotransmisor catecolaminérgico que se une a los receptores alfaadrenérgicos y betaadrenérgicos acoplados a las proteínas.

adrenérgico *adrenergic* Se refiere a la transmisión sináptica mediada por liberación de adrenalina o noradrenalina.

adulto *adult* Forma madura de un animal, habitualmente definida por la capacidad para reproducirse.

afasia *aphasia* Incapacidad para comprender el lenguaje, producirlo o ambas acciones, como resultado del daño de las áreas del lenguaje de la corteza cerebral (o sus interaconexiones en la sustancia blanca).

afasia de Broca *Broca's aphasia* Dificultad para expresar el lenguaje como resultado del daño del área de Broca en el lóbulo frontal izquierdo.

afasia de conducción *conduction aphasia* Dificultad en la expresión del lenguaje como resultado de la lesión de la conexión entre las áreas del lenguaje de Wernicke y de Broca.

afasia de producción *productión apahsia* Afasia que deriva del daño cortical en los centros vinculados con los aspectos motores del habla.

afasia sensitiva *sensory aphasia* Dificultad para comunicarse por medio del lenguaje que deriva del daño cortical en las zonas vinculadas con la comprensión de la palabra.

afasia de Wernicke *Wernicke's aphasia* Dificultad para comprender la palabra como resultado del daño del área de lenguaje de Wernicke.

aferencia *input* Inervación de una célula diana por un axón particular; de forma más amplia, inervación de una diana.

aferente *afferent* Un axón que conduce potenciales de acción desde la periferia hasta el sistema nervioso central.

afinidad química (hipótesis de la afinidad química) *chemoaffinity (chemoaffinity hipótesis)* Idea de que las células nerviosas tienen marcas químicas que determinan su conectividad.

agnosia *agnosia* Incapacidad para nombrar objetos.

ambliopía *amblyopia* Disminución de la agudeza visual como resultado de la falta de establecimiento de las conexiones corticales visuales apropiadas en las primeras etapas de la vida.

amígdala *amygdala* Complejo nuclear en el lóbulo temporal que forma parte del sistema límbico; sus funciones principales se vinculan con las conductas autonómica, emocional y sexual.

aminas biógenas *biogenic amines* Aminas neurotransmisoras bioactivas; entre ellas se incluyen catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina), serotonina e histamina.

amnesia *amnesia* Incapacidad patológica para recordar; la amnesia retrógrada es la incapacidad para recuperar recuerdos existentes, mientras que la amnesia anterógrada es la incapacidad para establecer recuerdos nuevos.

ampollas *ampullae* Región ensanchada en la base de los conductos semicirculares que contiene las células ciliadas y cúpulas. Véase también *cúpulas*.

anencefalia *anencephaly* Defecto congénito del cierre del tubo neural, en el que no se desarrolla gran parte del encéfalo.

anfetamina *amphetamine* Estimulante del sistema nervioso central producido de forma sintética con efectos similares a los de la cocaína; el abuso de la droga puede conducir a dependencia.

anosmia *anosmia* Pérdida del sentido del olfato.

anterior *anterior* Hacia adelante; a veces se utiliza como sinónimo de rostral, y a veces como sinónimo de ventral.

anterógrado *anterograde* Movimiento o influencia que actúa desde el cuerpo de la célula neuronal hacia la diana del axón.

anticuerpos monoclonales *monoclonal antibodies* Molécula de anticuerpo obtenida de un clon de linfocitos transformados.

antidepresivos tricíclicos *tricyclic antidepressants* Clase de agentes antidepresivos denominados así por su estructura molecular de triple anillo; se cree que bloquean la recaptación de aminas biógenas.

antisuero *antiserum* Suero obtenido de un animal inmunizado contra un agente dado.

apoptosis *apoptosis* Muerte celular resultante de un patrón programado de expresión genética; también conocida como "muerte celular programada".

aprendizaje *learning* Adquisición de una conducta nueva por medio de la experiencia.

aprosodia *aprosodia* Incapacidad para dar al lenguaje su contenido emocional normal.

aracnoides *arachnoid mater* Una de las tres cubiertas del encéfalo que constituyen las meninges; se ubica entre la duramadre y la piamadre.

área de Broca *Broca's area* Área del lóbulo frontal especializada en la expresión de lenguaje.

área de Wernicke *Wernicke's area* Región de corteza en la región superior y posterior del lóbulo temporal izquierdo que ayuda a mediar la comprensión del lenguaje. Recibe este nombre en honor al neurólogo del siglo XIX, Carl Wernicke.

áreas citoarquitectónicas *cytoarchitectonic areas* Regiones distintas del manto neocortical identificadas por diferencias en el tamaño celular, la densidad de empaquetamiento y la disposición laminar.

arreflexia *areflexia* Falta de reflejos.

asa de Meyer *Meyer's loop* Parte de la radiación óptica que se encuentra en la porción caudal del lóbulo temporal.

asa de poro *pore loop* Dominio extracelular de aminoácidos, que se encuentra en ciertos canales iónicos y reviste el poro del canal permitiendo que sólo atraviesen ciertos iones.

asociatividad *associativity* En el hipocampo, la potenciación de un grupo de sinapsis débilmente activadas cuando un grupo cercano se activa con intensidad.

asta dorsal *dorsal horn* Porción dorsal de la sustancia gris de la médula espinal; contiene neuronas que procesan información sensitiva.

asta ventral *ventral horn* Porción ventral de la sustancia gris de la médula espinal; contiene las neuronas motoras primarias.

astrocitos *astrocytes* Una de las tres clases principales de células gliales halladas en el sistema nervioso central; son importantes para regular el medio iónico de las células nerviosas y, en algunos casos, la recaptación de transmisores.

astrotactina *astrotactina* Molécula de la superficie celular que hace que las neuronas se adhieran a las fibras gliales radiales durante la migración neuronal.

ataxia cerebelosa *cerebellar ataxia* Incapacidad patológica para realizar movimientos coordinados, asociada con lesiones del cerebelo.

atención *attention* Selección de un estímulo sensitivo o un proceso mental particular para un análisis mayor.

atetosis *athetosis* Movimientos lentos y de contorsión observados fundamentalmente en pacientes con trastornos de los ganglios basales.

atrofia *atrophy* Consunción física de un tejido, habitualmente el músculo, en respuesta al desuso u otras causas.

axón axon Prolongación neuronal que transporta el potencial de acción desde el cuerpo de la célula nerviosa hasta una diana.

barorreceptores *baroreceptors* Receptores sensitivos en el sistema motor visceral que responden a cambios en la presión arterial.

barrera hematoencefálica *blood-brain barrier* Barrera de difusión entre la vasculatura encefálica y la sustancia del encéfalo formada por uniones estrechas entre células endoteliales capilares.

bastones *rods* Fotorreceptores especializados en operar con bajos niveles de luz.

binocular *binocular* Que tiene relación con los dos ojos.

bisexualidad *bisexuality* Atracción sexual hacia los miembros del sexo fenotípico opuesto y del mismo sexo fenotípico.

blanco (blanco neural) *target (neural target)* Objeto de inervación, que pueden ser blancos no neuronales, como músculos, glándulas y órganos de los sentidos, u otras neuronas.

blastocisto *blastule* Embrión temprano durante el estadio en que las células se disponen por lo general formando una esfera hueca.

blastómero *blastomere* Célula producida cuando el óvulo sufre segmentación.

bombas de ATPasa *ATPase pumps* Bombas de la membrana que utilizan la hidrólisis del ATP para transportar iones en contra de su gradiente electroquímico.

bombas iónicas *ión pumps* Véase *transportadores*.

botón sináptico *bouton (synaptic bouton)* Tumefacción especializada para la liberación de neurotransmisores ubicada a lo largo de un axón o en su extremo.

bradicinesia *bradykinesia* Movimientos patológicamente lentos.

bulbo olfatorio *olfactory bulb* Estación de relevo olfatorio que recibe axones del nervio craneal I y transmite esta información a través del tracto olfatorio hasta los centros superiores.

bulbo raquídeo *medulla* Porción caudal del tronco del encéfalo, que se extiende desde la protuberancia hasta la médula espinal.

CA1 *CA1* Región del hipocampo que presenta una forma intensa de potenciación prolongada.

CA3 *CA3* Región del hipocampo que presenta una forma intensa de Schaffer.

cadherinas *cadherins* Familia de moléculas de adhesión celular dependientes del calcio halladas sobre la superficie de los conos de crecimiento y las células sobre las que crecen.

campo receptivo *receptive field* Región de una superficie receptora (p. ej., la superficie del cuerpo o la retina) que hace que responda una célula nerviosa sensitiva (o un axón).

campo visual *visual field* Área en el mundo externo observada normalmente por uno o ambos ojos (se denominan respectivamente campo visual monocular y binocular).

canales iónicos *ión channels* Proteínas integrales de membrana que poseen poros que permiten que ciertos iones se difundan a través de las membranas celulares, lo que confiere así permeabilidad selectiva.

canales iónicos con puerta de ligando *ligand-gated ión channels* Término para un grupo grande de receptores de neurotransmisores que combinan funciones de receptor y canal iónico en una sola molécula.

capa de células granulosas *granule cell layer* Capa de la corteza cerebelosa donde se encuentran los cuerpos de las células granulosas. También se utiliza para referirse a las capas ricas en células de la neocorteza y el hipocampo.

capas germinales *germ layers* Las tres capas principales del embrión en desarrollo a partir de las cuales surgen todos los tejidos adultos: ectodermo, mesodermo y endodermo.

capa molecular *molecular layer* Capa de corteza cerebelosa que contiene las dendritas apicales de las células de Purkinje, fibras paralelas desde las células granulosas, algunas neuronas de circuitos locales y las sinapsis entre estos elementos.

cápsula interna *internal capsule* Tracto grande de sustancia blanca que se ubica entre el diencéfalo y los ganglios basales; contiene, entre otros, axones sensitivos que van desde el tálamo hacia la corteza y axones motores que se extienden desde la corteza hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal.

catecolamina *catecholamine* Término que se refiere a las moléculas que contienen un anillo catecol y un grupo amino; son ejemplos los neurotransmisores adrenalina, noradrenalina y dopamina.

caudal *caudal* Posterior, o "hacia la cola".

células amacrinas *amacrine cells* Neuronas retinianas que median las inervaciones laterales entre las terminaciones de las células bipolares y las dendritas de las células ganglionares.

células bipolares *bipolar cells* Neuronas retinianas que conectan en forma directa las terminaciones de los fotorreceptores con las dendritas de las células ganglionares.

células en cesta *basket cells* Interneuronas inhibidoras de la corteza cerebelosa cuyos cuerpos celulares se ubican dentro de la capa de células de Purkinje y cuyos axones forman arborizaciones terminales similares a cestas alrededor de los cuerpos de las células de Purkinje.

células ciliadas *hair cells* Células sensitivas dentro del oído interno que traducen el desplazamiento mecánico en impulsos nerviosos.

células ependimarias *ependymal cells* Células epiteliales que revisten el sistema ventricular.

célula ganglionar *ganglion cell* Neurona localizada en un ganglio.

célula germinal *germ cell* Óvulo o espermatozoide (o los precursores de estas células).

células horizontales *horizontal cells* Neuronas retinianas que median las interacciones laterales entre las terminaciones de los fotorreceptores y las dendritas de las células bipolares.

células madre *stem cells* Células indiferenciadas a partir de las cuales se pueden obtener otras células, incluidas neuronas.

células microgliales *microglial cells* Uno de los tres tipos principales de glía del sistema nervioso central; están relacionadas fundamentalmente con la reparación del daño luego de la lesión nerviosa.

células mitrales *mitral cells* Neuronas eferentes principales del bulbo olfatorio.

células neurogliales *neuroglial cells* Véase *glía*.

célula de Purkinje *Purkinje cell* Neurona de proyección principal grande de la corteza cerebelosa que tiene como característica definitoria una dendrita apical elaborada.

células del rostro *face cells* Neuronas en la corteza temporal de los monos rhesus que responden específicamente a los rostros.

células de Schwann *Schwann cells* Células de la neuroglia en el sistema nervioso periférico que elaboran mielina (llamadas así en honor al anatomista y fisiólogo del siglo XX Theodor Schwann).

células somáticas *somatic cells* Se refiere a las células de un animal distintas de sus células germinales.

cerebelo *cerebellum* Estructura prominente del encéfalo posterior vinculada con la coordinación motora, la postura y el equilibrio. Compuesta por una corteza de tres capas y núcleos profundos; está unida al tronco del encéfalo por los pedúnculos cerebelosos.

cerebro *cerebrum* Porción más grande y rostral del encéfalo en los seres humanos y otros mamíferos, formado por los dos hemisferios cerebrales.

cerebrocerebelo *cerebrocerebellum* Porción de la corteza cerebelosa que recibe aferencias de la corteza cerebral a través de axones de los núcleos de relevo pontinos.

c-fos *c-fos* Producto del gen del osteosarcoma felino celular; factor de transcripción que se une como heterodímero, y activa así la transcripción del gen.

ciclo glutamato-glutamina *glutamate-glutamine cycle* Ciclo metabólico de liberación y resíntesis de glutamato que comprende tanto neuronas como células gliales.

cicunvolución cingular *cingulate gyrus* Circunvolución prominente sobre la cara medial del hemisferio, situada inmediatamente por encima del cuerpo calloso; forma parte del sistema límbico.

circuito de Papez *Papez's circuit* Sistema de estructuras encefálicas interconectadas (principalmente circunvolución cingular, hipocampo e hipotálamo) en la cara medial del telencéfalo y el diencéfalo descrito por James Papez. Participa en el procesamiento emocional, la memoria declarativa a corto plazo y las funciones autónomas.

circunvolución dentada *dentate gyrus* Región del hipocampo; se la denomina así por su forma similar a un diente.

circunvolución poscentral *postcentral gyrus* Circunvolución que se ubica inmediatamente por detrás del surco central; contiene la corteza somatosensitiva primaria.

circunvolución precentral *precentral gyrus* Circunvolución que se ubica inmediatamente por delante del surco central; contiene la corteza motora primaria.

circunvoluciones *gyri* Rebordes de corteza cerebral plegados hacia adentro (los valles entre estos rebordes se denominan surcos).

cisternas *cisterns* Grandes espacios llenos de líquido cefalorraquídeo que se ubican dentro del espacio subaracnoideo.

clase *class* Categoría taxonómica subordinada al filo; comprende los órdenes animales.

clon *clone* Progenie de una única célula.

cóclea *cochlea* Estructura espiralada dentro del oído interno donde las vibraciones causadas por el sonido se traducen en impulsos nerviosos.

coespecífico *conspecific* Miembro compañero de una especie.

cognición *cognition* Término general que se refiere a los procesos mentales de orden superior; la capacidad del sistema nervioso central para atender estímulos complejos, identificarlos y actuar sobre la base de ellos.

cola de caballo *cauda equina* Conjunto de raíces ventrales y dorsales segmentarias que se extienden desde el extremo caudal de la médula espinal hasta su salida del conducto raquídeo.

colapsina *collapsin* Molécula que produce colapso de los conos de crecimiento; pertenece a la familia de moléculas de señalizacción de las semaforinas.

colaterales de Schaffer *Schaffer colaterals* Axones de las células en la región CA3 del hipocampo que forman sinapsis en la región CA1.

colículo superior *superior colliculus* Estructura limitada que forma parte del techo del mesencéfalo; cumple una función importante en la orientación de los movimientos de la cabeza y los ojos.

colículos *colliculi* Los dos pares de montículos que caracterizan la superficie dorsal del mesencéfalo; los colículos superiores se relacionan con la visión, los inferiores, con la audición.

colículos inferiores *inferior colliculi* Prominencias apareadas sobre la superficie dorsal del mesencéfalo; vinculadas con el procesamiento auditivo.

colinérgico *cholinergic* Que se relacionan con la transmisión sináptica mediada por acetilcolina.

coloración argéntica *silver stain* Método clásico para visualizar las neuronas y sus prolongaciones por impregnación con sales de plata (la técnica más conocida es la coloración de Golgi, desarrollada por el anatomista italiano Camillo Golgi a fines del siglo XIX).

colorante vital *vital dye* Reactivo que tiñe las células cuando están vivas.

columnas de dominancia ocular *ocular dominance columns* Patrones de terminación segregados de las aferencias talámicas que representan los dos ojos en la corteza visual primaria de algunas especies de mamíferos.

columnas dorsales *dorsal columns* Tractos ascendentes mayores en la médula espinal que transportan información mecanosensitiva desde las neuronas sensitivas de primer orden en los ganglios de las raíces dorsales hacia los núcleos de la columna dorsal; también se denominan funículos posteriores.

columnas laterales *lateral columns* Regiones laterales de sustancia blanca de la médula espinal que transmiten información motora desde el encéfalo hasta la médula espinal.

comisura anterior *anterior commisure* Pequeño tracto de fibras de la línea media que se ubica en el extremo anterior del cuerpo calloso; al igual que éste, sirve para conectar los dos hemisferios.

competición *competition* Lucha entre las células nerviosas o sus prolongaciones, por recursos limitados esenciales para la supervivencia o el crecimiento.

complejo geniculado medial *medial geniculate complex* Principal relevo talámico de la información auditiva.

complejo ventral posterior *ventral posterior complex* Grupo de núcleos talámicos que recibe las proyecciones somatosensitivas de los núcleos de las columnas dorsales y el complejo nuclear trigeminal.

compuerta de voltaje *voltage-gated* Término utilizado para describir los canales iónicos en los que la apertura y el cierre son sensibles al potencial de membrana.

concha auricular *concha* Componente del oído externo.

conducción saltatoria *saltatory conduction* Mecanismo de propagación del potencial de acción en los axones mielínicos; denominado así porque los potenciales de acción "saltan" de un nodo de Ranvier al siguiente debido a la generación de potenciales de acción solo en estos sitios.

conductancia de membrana *membrane conductance* Recíproco de resistencia de membrana. Los cambios en la conductancia de membrana son resultado de la apertura o el cierre de los canales iónicos y se utilizan para describirlos.

conductos semicirculares *semicircular canals* Órganos terminales vestibulares dentro del conducto interno que detectan aceleraciones rotacionales de la cabeza.

conexiones corticocorticales *cortico-cortical connections* Conexiones formadas entre áreas corticales del mismo hemisferio o entre los dos hemisferios a través de las comisuras cerebrales (el cuerpo calloso y la comisura anterior).

conexiones de los extremos *tip links* Estructuras filamentosas que conectan los extremos de los estereocilios adyacentes; se cree que median la apertura de las puertas de los canales de transducción de la célula ciliada.

configuración neuronal *neuronal geometry* Disposición espacial de las ramas neuronales.

conjugado *conjugate* Movimientos apareados de los dos ojos en la misma dirección, como se observa en el reflejo oculovestibular. Véase también *movimientos de vergencia* y *reflejo oculovestibular*.

cono de crecimiento *growth cone* Terminación especializada de un axón (o una dendrita) en crecimiento que genera la fuerza motora para la elongación.

conos *cones* Fotorreceptores especializados en la agudeza visual y en la percepción de color.

contralateral *contralateral* Del otro lado.

contraste *contrast* Diferencia, habitualmente expresada en términos de porcentaje en luminancia, entre dos regiones en el campo visual (también puede aplicarse al color cuando se especifica como contraste espectral).

convergencia *convergence* Inervación de una célula diana por axones de más de una neurona.

copa óptica *optic cup* Véase *vesícula óptica*.

corea *chorea* Movimientos involuntarios en sacudidas del rostro o las extremidades asociados con la lesión de los ganglios basales.

coreoatetosis *choreoathetosis* Combinación de movimientos en sacudidas, balísticos y de contorsión que caracteriza a los últimos estadios de la enfermedad de Huntington.

córnea *cornea* Superficie transparente del globo ocular por delante del cristalino; elemento refractario principal de la vía óptica.

coronal *coronal* Que se refiere a un lugar del encéfalo que se encuentra paralelo a la sutura coronal (plano mediolateral). Sinónimo de plano frontal.

corpúsculo de Pacini *Pacinian corpuscle* Receptor mecanosensitivo encapsulado especializado en la detección de vibraciones de alta frecuencia.

corpúsculos de Meissner *Meissner's corpuscules* Receptores mecanosensitivos cutáneos encapsulados especializados en la detección del tacto fino y la presión.

corpúsculos gustativos *taste buds* Estructuras con forma de cebolla en la boca y la faringe que contienen células gustativas.

corriente de entrada inicial *early inward current* Corriente eléctrica inicial, medida en los experimentos con pinzamiento de voltaje, resultado del ingreso dependiente de voltaje de un catión como Na^+ o Ca^{2+}; produce la fase creciente del potencial de acción.

corriente de placa terminal *end plate current (EPC)* Corriente postsináptica producida por la liberación y la unión del neurotransmisor en la placa motora terminal.

corriente postsináptica *postsynaptic current (PSC)* Corriente producida en una neurona postsináptica por la unión del neurotransmisor liberado desde una neurona presináptica.

corriente tardía hacia el exterior *late outward current* Corriente eléctrica tardía, medida en experimentos de pinzamiento de voltaje, resultado del eflujo dependiente de voltaje de un catión como K$^+$. Produce la fase de repolarización del potencial de acción.

corrientes macroscópicas *macroscopic currents* Corrientes iónicas que fluyen a través de gran cantidad de canales iónicos distribuidos en un área importante de membrana.

corrientes microscópicas *microscopic currents* Corrientes iónicas que fluyen a través de canales iónicos únicos.

corteza *cortex* Manto superficial de sustancia gris que cubre los hemisferios cerebrales y el cerebelo, donde se localiza la mayor parte de las neuronas en el encéfalo.

corteza de asociación *associatión cortex* Definida por exclusión como las regiones neocorticales que no están involucradas en el procesamiento sensitivo ni motor primario.

corteza auditiva primaria *primary auditory cortex* Principal diana cortical de las neuronas en el núcleo geniculado medial.

corteza cerebelosa *cerebellar cortex* Sustancia gris superficial del cerebelo.

corteza cerebral *cerebral cortex* Sustancia gris superficial de los hemisferios cerebrales.

corteza cingular *cingulate cortex* Corteza de la circunvolución cingular que rodea al cuerpo calloso; es importante en el comportamiento emocional y el control visceral.

corteza estriada *striate cortex* Corteza visual primaria en el lóbulo occipital (también llamada área 17 de Brodman). Se denomina así debido a que la prominencia de la capa IV en los cortes teñidos con mielina confiere a esta región un aspecto rayado.

corteza motora *motor cortex* Región de la corteza cerebral situada por delante del surco central vinculada con el comportamiento motor; incluye la corteza motora primaria en la circunvolución precentral y las áreas corticales asociadas en el lóbulo frontal.

corteza motora primaria *primary motor cortex* Fuente importante de proyecciones descendentes de neuronas motoras en la médula espinal y los núcleos de los nervios craneales; se localiza en la circunvolución precentral (área 4 de Brodmann) y es esencial para el control voluntario del movimiento.

corteza piriforme *pyriform cortex* Componente de la corteza cerebral en el lóbulo temporal relacionado con la olfacción; se denomina así por su forma de pera.

corteza prefrontal *prefrontal cortex* Regiones corticales en el lóbulo frontal que se encuentran por delante de las cortezas motora primaria y de asociación; se cree que están involucradas en la planificación de conductas cognitivas complejas y en la expresión de la personalidad y la conducta social apropiada.

corteza prefrontal orbitaria y prefrontal medial *orbital (and medial prefrontal) cortex* División de la corteza prefrontal que se ubica por encima de las órbitas en la extensión más rostral y ventral de la fisura sagital; importante para el procesamiento emocional y la toma racional de decisiones.

corteza premotora *premotor cortex* Áreas de asociación motoras en el lóbulo frontal por delante de la corteza motora primaria; se cree que están involucradas en la planificación o la programación de los movimientos voluntarios.

corteza sensitiva primaria *primary sensory cortex* Cualquiera de varias áreas corticales que reciben las aferencias talámicas para una modalidad sensitiva particular.

corteza somatosensitiva *somatic sensory cortex* Región de la corteza cerebral vinculada al procesamiento de la información sensitiva de la superficie muscular, los tejidos subcutáneos, los músculos y las articulaciones; se ubica fundamentalmente en el margen posterior del surco central y sobre la circunvolución postcentral.

corteza visual primaria *primary visual cortex* Véase *corteza estriada*.

cotransmisores *co-transmitters* Dos tipos de neurotransmisores o más en una sola sinapsis; pueden empaquetarse en poblaciones separadas de vesículas sinápticas o localizarse juntas dentro de las mismas vesículas sinápticas.

CREB *CREB* Véase *proteína fijadora de elementos de respuesta al cAMP.*

cresta *crista* El epitelio sensitivo de los conductos semicirculares que contiene cilios.

cresta neural *neural crest* Grupo de células progenitoras que se forma a lo largo del dorso del tubo neural y da origen a las neuronas y la glía periféricas (entre otros derivados).

cristalino *lens* Estructura transparente del ojo cuyo engrosamiento o aplanamiento en respuesta al control motor visceral permite enfocar los rayos de luz sobre la retina.

cromosoma *chromosome* Orgánulo nuclear que contiene los genes.

cuarto ventrículo *fourth ventricle* Espacio ventricular que se ubica entre la protuberancia y el cerebelo.

cuerpo calloso *corpus callosum* Gran haz de fibras en la línea media que conecta la corteza de los dos hemisferios cerebrales.

cuerpos carotídeos *carotid bodies* Tejido especializado hallado en la bifurcación de las arterias carótidas en los seres humanos y otros mamíferos que responde a la composición química de la sangre (fundamentalmente presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono).

cuerpo ciliar *ciliary body* Banda circular de músculo que rodea al cristalino; su contracción permite que el cristalino se redondee durante la acomodación.

cuerpo estriado *corpus estriatum* Término general aplicado al caudado y al putamen; el nombre deriva del aspecto estriado de estos núcleos de ganglios basales en cortes de material fresco.

cuerpos mamilares *mammillary bodies* Pequeñas prominencias sobre la superficie ventral del diencéfalo; desde el punto de vista funcional forman parte del hipotálamo caudal.

cúpula *cupulae* Estructura gelatinosa en los conductos semicirculares en la que están introducidos los haces de células ciliadas.

curva de sintonización *tuning curve* Se refiere a una prueba fisiológica común en la que se determinan las propiedades de campo receptivo de las neuronas contra un estímulo variado de modo que se puede determinar la sensibilidad máxima o la reactividad máxima por el pico de la curva de excitabilidad.

decusación *decussation* Cruce de los tractos de fibras en la línea media.

degeneración walleriana *wallerian degeneration* Proceso por el cual la porción distal de un segmento axónico dañado se degenera; recibe este nombre en honor a Augustus Waller, médico y neuroanatomista del siglo XIX.

dendrita *dendrite* Prolongación neuronal que se origina en el cuerpo celular y recibe aferencias sinápticas.

depresión prolongada *long-term depression* Debilitamiento persistente de las sinapsis sobre la base de patrones recientes de actividad.

depresión sináptica *synaptic depression* Disminución breve en la fuerza sináptica resultante de la depleción de las vesículas sinápticas en las sinapsis activas.

dermatoma *dermatome* Área de piel inervada por los axones sensitivos de un solo nervio espinal.

desinhibición *disinhibition* Disposición de células inhibidoras y excitadoras en un circuito que genera excitación por la inhibición transitoria de una neurona inhibidora tónicamente activa.

desnervación *denervation* Eliminación de la inervación de una diana.

despolarización *depolarization* Desplazamiento del potencial de membrana de una célula hacia un valor menos negativo.

determinación *determination* Compromiso de una célula o un grupo celular en desarrollo hacia un destino particular.

dicromático *dichromatic* Se refiere a la mayoría de los mamíferos (y a la mayoría de los seres humanos ciegos para los colores) que solo tienen dos pigmentos en los conos en lugar de tres para mediar la visión de colores.

diencéfalo *diencephalon* Porción del encéfalo situada inmediatamente rostral al mesencéfalo; comprende el tálamo y el hipotálamo.

diferenciación *differentiation* Especialización progresiva de células en desarrollo.

dihidrotestosterona *dihydrotestosterone* Forma más potente de testosterona que masculiniza los genitales externos.

dinorfinas *dynorphins* Clase de péptidos opioides endógenos.

disartria *dysarthria* Dificultad para producir lenguaje como resultado de una lesión en los centros motores primarios que gobiernan los músculos de la articulación; se diferencia de la afasia, que es resultado del daño cortical.

disco óptico *optic disc* Región de la retina donde los axones de las células ganglionares retinianas salen para formar el nervio óptico.

discos de Merkel *Merkel's disks* Receptores mecanosensitivos cutáneos encapsulados especializados en la detección del tacto fino y la presión.

dismetría *dysmetria* Movimientos imprecisos debido a un juicio defectuoso de la distancia. Característica de la patología cerebelosa.

distal *distal* Más alejado desde un punto de referencia (opuesto de proximal).

distonía *dystonia* Ausencia de tono muscular.

divergencia *divergence* Ramificación de un axón para inervar numerosas células blanco.

dopamina *dopamine* Neurotransmisor catecolaminérgico.

dorsal *dorsal* Que se refiere al dorso.

duramadre *dura mater* Cobertura externa gruesa del encéfalo y la médula espinal; uno de los tres componentes de las meninges, los otros dos son la piamadre y la aracnoides.

ectodermo *ectoderm* La más superficial de las tres capas germinales embrionarias; da origen al sistema nervioso y a la epidermis.

ecuación de Nernst *Nernst equation* Relación matemática que predice el potencial de equilibrio a través de una membrana que es permeable a un solo ión.

eferente *efferent* Axón que conduce información desde el sistema nervioso central.

electrógeno *electrogenic* Capaz de generar una corriente eléctrica; se aplica habitualmente a los transportadores de membrana que crean corrientes eléctricas mientras transportan iones.

elementos de respuesta al cAMP (CRE) *cAMP response elements (CREs)* Secuencias específicas del DNA que se unen a factores de transcripción activados por cAMP. Véase también *proteína fijadora de elementos de respuesta al cAMP*.

eliminación de aferencias *input elimination* Proceso del desarrollo mediante el cual se elimina cierta cantidad de axones que inervan algunas clases de células diana.

embrión *embryo* Organismo en desarrollo antes del parto o eclosión.

encefalinas *enkephalins* Término general para los péptidos opioides endógenos.

encéfalo anterior *forebrain* Porción anterior del encéfalo que abarca los hemisferios cerebrales (incluye el telencéfalo y el diencéfalo).

encéfalo posterior *hindbrain* Véase *rombencéfalo*.

endocitosis *endocitosis* Separación externa de las vesículas de la membrana plasmática, que permite la captación de materiales en el medio extracelular.

endocrino *endocrine* Se refiere a la liberación de moléculas de señalamiento cuyos efectos se vuelven difusos por la distribución en la circulación general.

endodermo *endoderm* La más interna de las tres capas germinales embrionarias.

endolinfa *endolymph* Líquido rico en potasio que llena el conducto coclear y el laberinto membranoso; baña el extremo apical de las células ciliadas.

endorfinas *endorphins* Uno de un grupo de neuropéptidos que son agonistas en los receptores opioides; prácticamente todos contienen la secuencia Tyr-Gly-Gly-Phe.

enfermedad de Huntington *Huntington's disease* Enfermedad genética autosómica dominante en la que la mutación de un solo gen conduce a cambios en la personalidad, pérdida progresiva del control del movimiento voluntario y finalmente la muerte. El blanco primario son los ganglios basales.

enfermedad de Parkinson *Parkinson's disease* Enfermedad neurodegenerativa de la sustancia negra que conduce a un temblor característico en reposo y escasez general del movimiento.

engrama *engram* Término utilizado para indicar la base física de un recuerdo almacenado.

epéndimo *ependyma* Revestimiento epitelial de un conducto de la médula espinal y los ventrículos.

epidermis *epidermis* Capa más externa de la piel; derivada del ectodermo embrionario.

epigenético *epigenetic* Se refiere a las influencias sobre el desarrollo que surgen de factores distintos de las instrucciones genéticas.

epineurio *epineurium* Tejido conectivo que rodea los fascículos de los axones de un nervio periférico.

epitelio *epithelium* Cualquier capa continua de células que cubre una superficie o reviste una cavidad.

epitelio olfatorio *olfactory epithelium* Epitelio seudoestratificado que contiene células receptoras olfatorias, células de sostén y glándulas secretantes de moco.

epitelio pigmentario *pigment epithelium* Revestimiento pigmentado subyacente a la retina importante para el recambio normal de fotopigmento en los bastones y los conos.

equilibrio electroquímico *electrochemical equilibrium* Estado en el cual no se produce flujo iónico alguno a través de una membrana porque los gradientes de concentración iónicos y los potenciales transmembrana opuestos se encuentran en un equilibrio exacto.

esbozo del miembro *limb bud* Rudimento de una extremidad en los embriones de vertebrados.

esclerótica *sclera* Capa externa de tejido conectivo del globo ocular.

escotoma *scotoma* Defecto del campo visual como resultado de los cambios patológicos en algún componente de la vía visual primaria.

escotópico *scotopic* Se refiere a la visión con luz tenue, en la que los receptores operativos son los bastones.

espacio subaracnoideo *subarachnoid space* Espacio lleno de líquido cefalorraquídeo sobre la superficie del encéfalo que se ubica entre la aracnoides y la piamadre.

especie *species* Categoría taxonómica subordinada al género; los miembros de una especie están definidos por similitudes extensas, incluida la capacidad para cruzarse entre ellos.

especificidad *specificity* Término aplicado a las conexiones nerviosas que implican elecciones específicas entre las neuronas y sus dianas.

espina bífida *spina bifida* Defecto congénito en el cual el tubo neural no se cierra en su extremo posterior.

espinocerebelo *spinocerebellum* Región de la corteza cerebelosa que recibe aferencias de la médula espinal, sobre todo la columna de Clark en la médula espinal torácica.

esporádico *sporadic* Se refiere a casos de una enfermedad que parecen producirse al azar en una población; compárese con familiar o hereditario.

estereocilios *stereocilia* Prolongaciones ricas en actina que, junto con el quinocilio, forman el penacho ciliar que se extiende desde la superficie apical de la célula ciliada; sitio de la mecanotransducción.

estereopsia *stereopsis* Percepción de la profundidad que es resultado de que los dos ojos visualizan el mundo desde ángulos ligeramente diferentes.

estrabismo *strabismus* Mala alineación del desarrollo de los dos ojos; puede conducir al compromiso de la visión binocular.

estradiol *estradiol* Una de las hormonas esteroideas C_{18} de importancia biológica en la inducción del estro en las hembras.

estría vascular *stria vascularis* Epitelio especializado que reviste el conducto coclear que mantiene la alta concentración de potasio de la endolinfa.

estriado (neoestriado) *striatum (neostriatum)* Véase *cuerpo estriado.*

estriola *striola* Línea hallada tanto en el sáculo como en el utrículo que divide las células ciliadas en dos poblaciones con polaridades opuestas de los penachos ciliares.

eucarionte *eukaryote* Organismo que contiene células con núcleos.

exocitosis *exocytosis* Formación de secreción celular resultante de la fusión de la membrana de un orgánulo de almacenamiento, como una vesícula sináptica, con la membrana plasmática.

explante *explant* Trozo de tejido que se mantiene en un medio de cultivo.

facilitación *facilitation* Aumento de la liberación del transmisor producido por un potencial de acción que sigue muy estrechamente al potencial de acción precedente.

factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) *fibroblast growth factor (FGF)* Factor de crecimiento peptídico, definido originariamente por sus efectos mitogénicos en fibroblastos; también actúa como inductor durante las primeras etapas del desarrollo encefálico.

factor de crecimiento nervioso (NGF) *nerve growth factor (NGF)* Proteína neurotrófica necesaria para la supervivencia y la diferenciación de las células ganglionares simpáticas y ciertas neuronas sensitivas. Miembro preeminente de la familia de las neurotrofinas de los factores de crecimiento.

factor de crecimiento transformador (TGF) *transforming growth factor (TGF)* Clase de factores de crecimiento peptídicos que actúan como inductores durante las primeras etapas del desarrollo.

factores neurotróficos *neurotrophic factors* Término general para las moléculas que promueven el crecimiento y la supervivencia de las neuronas.

factor neurotrófico derivado del encéfalo *brain-derived neutrophic factor (BDNF)* Miembro de una familia de factores neurotróficos, cuyo componente mejor conocido es el factor de crecimiento nervioso.

factores de transcripción *transcription factors* Término general aplicado a las proteínas que regulan la transcripción, en el que se incluyen los factores basales que interactúan con la RNA polimerasa para iniciar la transcripción, así como los que se unen en cualquier otro sitio para estimularla o reprimirla.

factor (agente) trófico *trophic factor (agent)* Molécula que media interacciones tróficas.

familia *family* Categoría taxonómica subordinada al orden; comprende los géneros.

fasciculación *faciculation* Agregación de prolongaciones neuronales para formar un haz nervioso; también se refiere a la descarga espontánea de unidades motoras después de la desnervación muscular.

fascículo longitudinal medial *medial longitudinal fasciculus* Tracto de axones que transporta proyecciones excitadoras desde el núcleo abducens hasta el núcleo oculomotor contralateral; importante para coordinar los movimientos oculares conjugados.

fase de acumulación transitoria *overshoot* Fase positiva pico de un potencial de acción, causada por una alta permeabilidad de la membrana a un catión como Na^+ o Ca^{2+}.

fase de ascenso *rising phase* Fase inicial de despolarización de un potencial de acción, causada por el influjo regenerativo dependiente de voltaje de un catión como Na^+ o Ca^{2+}.

fásico *phasic* Descarga transitoria de potenciales de acción en respuesta a un estímulo prolongado; opuesto a tónico.

fenotipo *phenotype* Características visibles (o discernibles de otro modo) de un animal que surgen durante el desarrollo.

feto *fetus* Embrión en desarrollo de un mamífero, en un estadio relativamente tardío, cuando se distinguen algunas partes del cuerpo.

a-fetoproteína *α-fetoprotein* Proteína que atrapa activamente los estrógenos circulantes.

fibras musculares extrafusales *extrafusal muscle fibers* Fibras de los músculos esqueléticos; término que distingue las fibras musculares comunes de las fibras intrafusales especializadas asociadas con los husos musculares.

fibras musculares intrafusales *intrafusal muscle fibers* Fibras musculares especializadas halladas en los husos musculares.

fibras paralelas *parallel fibers* Axones bifurcados de células granulosas cerebelosas que hacen sinapsis sobre las espinas dendríticas de las células de Purkinje.

fibras trepadoras *climbing fibers* Axones que se originan en la oliva inferior, ascienden a través del pedúnculo cerebeloso inferior y forman arborizaciones terminales que rodean el árbol dendrítico de las células de Purkinje.

fibrilación *fibrillation* Actividad contráctil espontánea de las fibras musculares desnervadas.

fibronectina *fibronectin* Molécula de adhesión celular grande que se une a integrinas.

filo *phylum* División mayor de un reino vegetal o animal que incluye clases que tienen un antepasado en común.

filogenia *phylogeny* Historia evolutiva de una especie u otra categoría taxonómica.

filopodio *filopodium* Proyección protoplasmática delgada, que se origina en el cono de crecimiento de un axón o una dendrita, y explora el entorno local.

fisura *fissure* Hendidura profunda en el encéfalo; se distingue de los surcos, que son plegamientos internos corticales más superficiales.

fisura de Silvio *Sylvian fissure* Véase *fisura lateral*.

fisura lateral (de Silvio) *lateral (Sylvian) fissure* Hendidura sobre la superficie lateral del encéfalo que separa los lóbulos temporal y frontal.

flujo de corriente pasiva *passive current flow* Flujo de corriente a través de las membranas neuronales que no involucra el mecanismo del potencial de acción.

folias *folia* Nombre dado a las formaciones de las circunvoluciones del cerebro.

formación reticular *reticular formation* Red de neuronas y axones que ocupa el centro del tronco del encéfalo, y le da un aspecto reticulado en el material teñido con mielina; sus funciones principales son control de la respiración y frecuencia cardíaca, postura y estado de conciencia.

formación reticular pontina paramediana *paramedian pontine reticular formation (PPRF)* Neuronas de la formación reticular de la protuberancia que coordinan las acciones de las neuronas motoras en los núcleos abducens y oculomotor para generar movimientos horizontales de los ojos; también se conoce como "centro de la mirada horizontal".

fórnix *fornix* Tracto de axones que se observa mejor desde la superficie medial del encéfalo dividido e interconecta el hipotálamo y el hipocampo.

fosfolipasa A2A *phospholipase A2A* Enzima activada por proteína G que hidroliza los fosfolípidos de membrana en la hojuela interna de la membrana plasmática para liberar ácidos grasos como ácido araquidónico.

fosfolipasa CA *phospholipase CA* Enzima activada por proteína G que hidroliza los fosfolípidos de membrana en la hojuela interna de la membrana plasmática para liberar un diacilglicerol y un fosfato de inositol como trifosfato de inositol (IP_3).

fosita primitiva *primitive pit* Extremo anterior engrosado de la línea primitiva; fuente importante de señales inductivas durante las primeras etapas del desarrollo.

fóvea *fovea* Área de la retina especializada en alta agudeza en el centro de la mácula, contiene una alta densidad de conos y pocos bastones.

fovéola *foveola* Zona capilar y libre de bastones en el centro de la fóvea.

ganglio *ganglion* Agrupación de cientos a miles de neuronas que se encuentran por fuera del encéfalo y la médula espinal, a lo largo del recorrido de los nervios periféricos.

ganglios basales *basal ganglia* Grupo de núcleos localizado en la profundidad de la sustancia blanca cerebral de los lóbulos frontales que organizan la conducta motora. El caudado, el putamen y el globo pálido son los componentes principales de los ganglios basales. Con frecuencia se incluyen entre estos últimos al núcleo subtalámico y la sustancia nigra.

ganglios espinales *spinal ganglia* Véase *ganglios de la raíz dorsal*.

ganglios de los nervios craneales *cranial nerve ganglia* Ganglios sensitivos asociados con los nervios craneales; corresponden a los ganglios de la raíz dorsal de los nervios segmentarios espinales.

ganglios de la raíz dorsal *dorsal root ganglia (DRG)* Ganglios sensitivos segmentarios de la médula espinal; contienen las neuronas de primer orden de la columna dorsal/lemnisco medial y las vías espinotalámicas.

ganglio de Scarpa *Scarpa's ganglion* Ganglio que contiene las células bipolares que inervan los conductos semicirculares y los órganos de los otolitos.

ganglios sensitivos *sensory ganglia* Véase *ganglios de la raíz dorsal*.

ganglio trigeminal *trigeminal ganglion* Ganglio sensitivo asociado con el nervio trigeminal (nervio craneal V).

gástrula *gastrula* Embrión temprano durante el período en que se forman las tres capas germinativas embrionarias; sigue a la etapa de blastocisto.

gastrulación *gastrulation* Movimientos de células (invaginación y diseminación) que transforman el blastocisto embrionario en la gástrula.

gen *gene* Unidad hereditaria localizada en los cromosomas; la información genética es transportada por secuencias lineales de nucleótidos en el DNA que codifican para secuencias correspondientes de aminoácidos.

generador central de patrones *central pattern generator* Circuitos oscilatorios de la médula espinal o el tronco del encéfalo responsables de los movimientos rítmicos programados, como la locomoción.

género *genus* División taxonómica que comprende algunas especies estrechamente relacionadas dentro de una familia.

genes de caja homeótica *homeobox genes* Conjunto de genes de control maestro cuya expresión establece el plan corporal temprano de los organismos en desarrollo. Véase también *mutante homeótico*.

genes de respuesta diferida *delayed response genes* Genes sintetizados de novo después de que se estimuló una célula; habitualmente se refiere a proteínas activadoras transcripcionales que se sintetizan después de que los factores de transcripción preexistentes son activados primero por un estímulo inductor.

genoma *genome* El conjunto de todos los genes de un animal.

genotipo *genotype* Constitución genética de un individuo.

glándula hipófisis *pituitary gland* Estructura endocrina que comprende un lóbulo anterior formado por muchos tipos diferentes de células hormonosecretantes, y un lóbulo posterior que secreta neuropéptidos producidos por neuronas en el hipotálamo.

glándula pineal *pineal gland* Estructura neural de la línea media subyacente a la superficie dorsal del mesencéfalo; importante para el control de los ritmos circadianos (e incidentalmente considerada por Descartes como asiento del alma).

glía (células de la neuroglia) *glia (neuroglia cells)* Células de sostén asociadas con las neuronas (astrocitos, oligodendrocitos y microglia en el sistema nervioso central; células de Schwann en los nervios periféricos y células satélite en los ganglios).

glía radial *radial glia* Células gliales que toman contacto con las superficies tanto luminal como pial del tubo neural, y proporcionan un sustrato para la migración neuronal.

globo pálido *globus pallidus* Uno de los tres núcleos principales que constituyen los ganglios basales en los hemisferios cerebrales; transmite información desde el caudado y el putamen hasta el tálamo.

glomérulos *glomeruli* Conjuntos característicos de neuropilo en los bulbos olfatorios; formados por dendritas de células mitrales y terminaciones de células de receptores olfatorios, y por prolongaciones de interneuronas locales.

G_{olf} *G_{olf}* Proteína G que se encuentra únicamente en las neuronas de los receptores olfatorios.

gradiente *gradient* Variación sistemática de la concentración de una molécula (o algún otro agente) que influye en la conducta celular.

grupo de neuronas motoras *motor neuron pool* Conjunto de neuronas motoras que inerva un solo músculo.

helicotrema *helicotrema* Apertura en el ápex de la cóclea que une las rampas vestibular y timpánica.

hendidura sináptica *synaptic cleft* Espacio que separa las neuronas presináptica y postsináptica en las sinapsis químicas.

hidrocefalia *hydrocephalus* Cráneo agrandado como resultado del aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (en los casos típicos debido a un bloqueo mecánico del flujo de salida).

hiperalgesia *hyperalgesia* Aumento de la percepción de dolor.

hipercinesia *hyperkinesia* Movimiento excesivo.

hiperplasia suprarrenal congénita *congenital adrenal hyperplasia* Deficiencia genética que conduce a la hiperproducción de andrógenos y a la masculinización resultante de los genitales externos en mujeres fenotípicas.

hiperpolarización *hiperpolarization* Desplazamiento del potencial de membrana de una célula hacia un valor más negativo.

hipocampo *hippocampus* Estructura cortical en la porción medial del lóbulo temporal; en los seres humanos, se relacionan con la memoria declarativa a corto plazo, entre muchas otras funciones.

hipocinesia *hypokinesia* Escasez de movimiento.

hipotálamo *hypothalamus* Conjunto de núcleos del diencéfalo pequeños pero críticos que se ubican inmediatamente por debajo del tálamo; gobierna las funciones reproductiva, homeostática y circadiana.

hipotálamo anterior *anterior hypothalamus* Región del hipotálamo que contiene núcleos que median las conductas sexuales; no debe confundirse con la región en los roedores llamada área preóptica medial, que se ubica por delante del hipotálamo y también contiene núcleos que median el comportamiento sexual (principalmente el núcleo dimorfo sexual).

hipótesis neurotrófica *neurotrophic hipothesis* Idea de que las neuronas en desarrollo compiten por un aporte limitado de factores tróficos secretados por sus dianas.

histamina *histamine* Neurotrasmisor amínico biógeno derivado del aminoácido histidina.

homolateral *ipsilateral* Del mismo lado del cuerpo.

homólogo *homologus* Técnicamente, se refiere a las estructuras que en diferentes especies comparten la misma historia evolutiva; más a menudo hace referencia a las estructuras o los órganos que tienen la misma anatomía general y realizan la misma función.

homosexualidad *homosexuality* Atracción sexual hacia un individuo del mismo sexo fenotípico.

huesecillos *ossicles* Huesos del oído medio.

huso muscular *muscle spindle* Órgano sensitivo altamente especializado que se encuentra en la mayoría de los músculos esqueléticos; proporciona información mecanosensitiva sobre la longitud muscular.

husos del sueño *sleep spindles* Descargas de actividad electroencefalográfica, en una frecuencia de unos 10-14 Hz que duran algunos segundos; los husos caracterizan al descenso inicial en el sueño no-REM.

identificación de género *gender identification* Autopercepción de la propia alineación con los rasgos asociados con la pertenencia a un fenotipo femenino o masculino en una cultura dada.

imprimación *priming* Fenómeno en el que la memoria de una exposición inicial se expresa inconscientemente mejorando el rendimiento en un momento posterior.

impronta *imprinting* Forma rápida y permanente de aprendizaje que se produce en respuesta a la experiencia temprana.

inactivación *inactivation* Cierre de los canales iónicos dependiente del tiempo en respuesta a un estímulo, como la despolarización de membrana.

inducción *induction* Capacidad de una célula o un tejido para influir en el destino de las células o los tejidos cercanos durante el desarrollo mediante señales químicas.

inductores *inducers* Señales químicas originadas en un conjunto de células que influyen en la diferenciación de otras células.

inervación *innervation* Se refiere a todos los contactos sinápticos de una diana.

inervación polineuronal *polyneuronal innervation* Estado en el cual las neuronas o las fibras musculares reciben aferencias sinápticas de varios axones, más que de axones únicos.

inervar *innervate* Establecer contacto sináptico con una diana.

infundíbulo *infundibulum* Conexión entre el hipotálamo y la glándula hipófisis; también se conoce como tallo hipofisario.

instructivo *instructive* Influencia del desarrollo que dicta el destino de una célula en lugar de permitir simplemente que se produzca la diferenciación.

ínsula *insule* Porción de la corteza cerebral que está ubicada en las profundidades de la fisura lateral.

integración *integration* Suma de los cambios excitadores e inhibidores de la conductancia sináptica por las células postsinápticas.

integrinas *integrins* Familia de moléculas de receptores que se encuentran sobre los conos de crecimiento y se unen a las moléculas de adhesión celular como laminina y fibronectina.

interacciones tróficas *trophic interactions* Se refiere a la interdependencia prolongada de las células nerviosas y sus dianas.

intercambiadores de iones *ión exchangers* Transportadores de membrana que conducen uno o más iones contra su gradiente de concentración utilizando el gradiente electroquímico de otros iones como fuente de energía.

interneurona *interneuron* Técnicamente, neurona en la vía entre las neuronas sensitivas primarias y efectoras primarias; de forma más general, neurona que se ramifica a nivel local para inervar otras neuronas.

invertebrado *invertebrate* Animal sin esqueleto (incluye aproximadamente el 97% de los animales existentes).

in vitro *in vitro* Se refiere a cualquier proceso biológico estudiado fuera del organismo (literalmente, "en vidrio").

in vivo *in vivo* Se refiere a cualquier proceso biológico estudiado en un organismo vivo intacto (literalmente, "en vida").

iris *iris* Membrana pigmentada circular por detrás de la córnea perforada por la pupila.

isquemia *ischemia* Aporte de sangre deficiente.

laberinto *labyrinth* Se refiere al oído interno; comprende la cóclea, el aparato vestibular y los conductos óseos en los que se alojan estas estructuras.

lamelipodios *lamellipodia* Borde principal de una célula móvil o cono de crecimiento, que es rica en filamentos de actina.

lámina basal (membrana basal) *basal lamina (basement membrane)* Capa delgada de material de la matriz extracelular (fundamentalmente colágeno, laminina y fibronectina) que rodea las células musculares y de Schwann. Subyace también a todos los epitelios.

láminas *laminae* Capas celulares que caracterizan a la neocorteza, el hipotálamo y la corteza cerebelosa. La sustancia gris de la médula espinal también está dispuesta en láminas.

laminina *laminin* Molécula de adhesión celular grande que se une a integrinas.

lemnisco medial *medial lemniscus* Tracto de axones en el tronco del encéfalo que transporta información mecanosensitiva de los núcleos de la columna dorsal hacia el tálamo.

léxico *lexical* Cualidad de asociar un símbolo (p. ej., una palabra) con un objeto, una emoción o una idea particular.

léxico *lexicon* Diccionario. Se utiliza a veces para indicar una región del encéfalo que almacena el significado de las palabras.

línea primitiva *primitive streak* Engrosamiento axial en el ectodermo de las gástrulas en reptiles, aves y mamíferos; el mesodermo se forma mediante el ingreso de células en este sitio.

líquido cefalorraquídeo *cerebrospinal fluid* Líquido normalmente claro y acelular que llena el sistema ventricular del sistema nervioso central; es producido por el plexo coroideo del tercer ventrículo.

lóbulo frontal *frontal lobe* Uno de los cuatro lóbulos del encéfalo; incluye toda la corteza que se ubica por delante del surco central y encima de la fisura lateral.

lóbulo límbico *limbic lobe* Corteza que se ubica por encima del cuerpo calloso sobre la cara medial de los hemisferios cerebrales; forma el componente cortical del sistema límbico.

lóbulo occipital *occipital lobe* Lóbulo posterior del hemisferio cerebral; dedicado en primer término a la visión.

lóbulo parietal *parietal lobe* Lóbulo del encéfalo que se ubica entre el lóbulo frontal por delante y el lóbulo occipital por detrás.

lóbulo temporal *temporal lobe* Lóbulo hemisférico que se ubica por debajo de la fisura lateral.

lóbulos *lobes* Las cuatro divisiones mayores de la corteza cerebral (frontal, parietal, occipital y temporal).

locus coeruleus *locus coeruleus* Pequeño núcleo del tronco del encéfalo con conexiones corticales y descendentes adrenérgicas amplias; tiene importancia en el control del sueño y la vigilia.

macroscópico *macroscopic* Visible a simple vista.

mácula *macula* Región central de la retina que contiene la fóvea (el término deriva del aspecto amarillento de esta región en el examen oftalmológico); también, los epitelios sensitivos de los órganos de los otolitos.

magnocelular *magnocellular* Componente de la vía visual primaria especializado en la percepción del movimiento; se denomina así debido a las células relativamente grandes involucradas.

mamífero *mammal* Animal cuyos embriones se desarrollan en un útero y que después de nacer succionan (técnicamente, miembro de la clase Mamíferos).

mapa *map* Proyección ordenada de axones desde una región del sistema nervioso hasta otra, mediante la cual la organización del cuerpo (o cierta función) se refleja en la organización del sistema nervioso.

mapa del espacio auditivo *auditory space map* Representación topográfica de la localización de la fuente sonora, como en el colículo inferior.

mapas somatotópicos *somatotopic maps* Disposición cortical o subcortical de las vías sensitivas que reflejan la organización del cuerpo.

materia gris *gray matter* Término general que describe regiones del sistema nervioso central ricas en cuerpos de células neuronales y neuropilo; abarca las cortezas cerebral y cerebelosa, los núcleos del encéfalo y la porción central de la médula espinal.

matriz extracelular *extracellular matrix* Matriz compuesta por colágeno, laminina y fibronectina que rodea a la mayoría de las células. Véase también *lámina basal*.

meato auditivo *auditory meatus* Abertura del conducto auditivo externo.

mecanorreceptores *mechanoreceptors* Receptores especializados en detectar las fuerzas mecánicas.

medial *medial* Localizado más cerca del plano mediosagital de un animal (opuesto al lateral).

médula espinal *spinal cord* Porción del sistema nervioso central que se extiende desde el extremo inferior del tronco del encéfalo (bulbo raquídeo) hasta la cola de caballo.

médula suprarrenal *adrenal medulla* Parte central de la glándula suprarrenal que, bajo estimulación motora visceral, secreta adrenalina y noradrenalina en el torrente sanguíneo.

membrana basilar *basilar membrane* Membrana que forma el piso del conducto coclear, sobre la cual se ubican las células ciliadas cocleares.

membrana otolítica *otolithic membrane* Membrana gelatinosa sobre la que descansan las otoconias y en la que están introducidos los extremos de las células ciliadas.

membrana tectoria *tectorial membrane* Lámina fibrosa que cubre la superficie apical de las células ciliadas cocleares; produce un movimiento de cizallamiento de los estereocilios cuando se desplaza la membrana basal.

membrana timpánica *tympanic membrane* Tímpano.

memoria a corto plazo *short-term memory* Recuerdos que duran segundos o minutos.

memoria declarativa *declarative memory* Recuerdos disponibles para la conciencia que pueden expresarse mediante el lenguaje.

memoria a largo plazo *long-term memory* Recuerdos que duran días, semanas, meses, años o toda la vida.

memoria procedural *procedural memory* Recuerdos inconscientes, como habilidades motoras y asociaciones.

memoria de trabajo *working memory* Recuerdos que se mantienen brevemente en la mente y permiten lograr una tarea particular (p. ej., la búsqueda eficiente de un objeto perdido en una habitación).

meninges *meninges* Cobertura externa del encéfalo; incluye la piamadre, la aracnoides y la duramadre.

mesencéfalo *midbrain (mesencephalon)* La porción más rostral del tronco del encéfalo; identificada por los colículos superiores e inferiores sobre su superficie dorsal, y los pedúnculos cerebrales en su cara ventral.

mesodermo *mesoderm* Capa intermedia de las tres capas germinales; da origen al músculo, al tejido conectivo, al esqueleto y otras estructuras.

mesópico *mesopic* Niveles de luz en los que se encuentran activos los sistemas de bastones y conos.

mielina *myelin* Envoltura multilaminada que rodea a muchos axones, formada por oligondendrocitos o células de Schwann.

mielinización *myelination* Proceso por el cual las células gliales envuelven los axones para formar numerosas capas de membrana de células gliales que aumentan la velocidad de conducción axónica.

miotoma *myotome* Parte de cada somita que contribuye al desarrollo de los músculos esqueléticos.

mnemónico *mnemonic* Relacionado con la memoria.

modalidad *modality* Categoría de función. Por ejemplo, la visión, la audición y el tacto son diferentes modalidades sensitivas.

molécula de adhesión celular de neuronas y glía (Ng-CAM) *neuron-glia cell adhesión molecule (Ng-CAM)* Molécula de adhesión celular, relacionada estructuralmente con las moléculas de inmunoglobulinas, que promueve interacciones adhesivas entre neuronas y glía.

molécula de adhesión de las células nerviosas (N-CAM) *neural cell adhesión molecule (N-CAM)* Molécula que ayuda a unir los axones entre sí y se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso en desarrollo. Se relacionan estructuralmente con las inmunoglobulinas.

moléculas de adhesión celular *cell adhesión molecules* Familia de moléculas ubicadas en la superficie de las células que hace que se peguen entre ellas. Véanse también *fibronectina* y *laminina*.

moléculas de adhesión *adhesión molecules* Véase *moléculas de adhesión celular*.

moléculas tróficas *trophic molecules* Véase *factor trófico*.

moléculas trópicas *Tropic molecule* Moléculas que influyen en la dirección del crecimiento o del movimiento.

morfina *morphine* Alcaloide vegetal que proporciona al opio sus propiedades analgésicas.

morfogénesis *morphogenesis* Generación de la forma del animal.

morfógeno *morphogen* Molécula que influye en la morfogénesis.

morfología *morphology* Estudio de la forma y la estructura de los organismos; o más a menudo la forma y la estructura de un animal o de parte de él.

motor *motor* Relativo al movimiento.

movimientos oculares disyuntivos *disjuntive eye movements* Movimientos de los dos ojos en direcciones opuestas. Véase también *movimientos de vergencia*.

movimientos oculares optocinéticos *optokinetic eye movements* Movimientos de los ojos que compensan los movimientos cefálicos; el estímulo para los movimientos optocinéticos es el movimiento a gran escala del campo visual.

movimientos de seguimiento ocular suave *smooth pursuit eye movements* Movimientos de rastreo lento de los ojos diseñados para mantener un objeto en movimiento alineado con la fóvea.

movimientos de vergencia *vergence movements* Movimientos disyuntivos de los ojos (convergencia o divergencia) que alinean la fóvea de cada ojo con los blancos localizados a diferentes distancias del observador.

mucosa *mucosa* Término que se refiere a las membranas mucosas que revisten la nariz, la boca, el intestino y otras superficies epiteliales.

mutante homeótico *homeotic mutant* Mutación que transforma una parte del cuerpo en otra (p. ej., las antenas de los insectos en patas). Afecta los genes de caja homeótica.

nasal (división nasal) *nasal (nasal division)* Se refiere a la región del campo visual de cada ojo en la dirección de la nariz.

neocorteza *neocortex* Corteza de seis capas que forma la superficie de la mayor parte de los hemisferios cerebrales.

nervio *nerve* Conjunto de axones periféricos que se unen y recorren una ruta común.

nervios craneales *cranial nerves* Los 12 pares de nervios que se originan en el tronco del encéfalo y transmiten información sensitiva hacia el sistema nervioso central y a veces información motora desde el mismo.

nervio óptico *optic nerve* Nervio (nervio craneal II) que contiene los axones de las células ganglionares retinianas; se extiende desde el ojo hasta el quiasma óptico.

netrinas *netrins* Familia de moléculas difusibles que actúan como señales de atracción o repulsión para guiar los axones en crecimiento.

neurita *neurite* Rama neuronal (utilizada habitualmente cuando la prolongación en cuestión podría ser un axón o una neurita, como las ramas de células nerviosas aisladas en cultivo tisular).

neuroblasto *neuroblast* Célula en división, cuya progenie se desarrolla en neuronas.

neurogénesis *neurogenesis* Desarrollo del sistema nervioso.

neurolépticos *neuroleptics* Grupo de agentes antipsicóticos que producen indiferencia a los estímulos al bloquear los receptores dopaminérgicos encefálicos.

neurómero *neuromere* Segmento del rombencéfalo (sinónimo de rombómero).

neurona *neuron* Célula especializada en la conducción y la transmisión de señales eléctricas en el sistema nervioso.

neuronas de circuito local *local circuit neurons* Término general que se refiere a las neuronas cuya actividad media las interacciones entre los sistemas sensitivos y motores; la palabra interneurona se utiliza a menudo como sinónimo.

neurona espinosa mediana *medium spiny neuron* Principal neurona de proyección del caudado y el putamen.

neurona motora *motor neuron* Por costumbre, célula nerviosa que inerva el músculo esquelético. También llamada neurona motora primaria o α.

neuronas motoras alfa (α) *alpha (α) motor neurons* Neuronas en el asta anterior de la médula espinal que inervan el músculo esquelético.

neuronas motoras gamma (γ) *gamma (γ) motor neurons* Clase de neuronas motoras espinales vinculadas específicamente a la regulación de la longitud del huso muscular; estas neuronas inervan las fibras musculares intrafusales del huso.

neurona motora inferior *lower motor neuron* Neurona motora espinal; inerva directamente el músculo (también se denomina neurona motora α o primaria).

neurona motora superior *upper motor neuron* Neurona que da origen a una proyección descendente que controla la actividad de las neuronas motoras inferiores en el tronco del encéfalo y en la médula espinal.

neuronas de orden superior *higher-order neurons* Neuronas que se encuentran relativamente alejadas de las estructuras diana periféricas.

neurona primaria *primary neuron* Neurona que relacionan directamente músculos, glándulas y órganos sensoriales con el sistema nervioso central.

neurona receptora *receptor neuron* Neurona especializada en la transducción de energía del ambiente en señales eléctricas.

neuronas receptoras olfatorias *olfactory receptor neurons* Neuronas bipolares en el epitelio olfatorio que contienen receptores para las sustancias odoríferas.

neuronas de segundo orden *second-order neurons* Neuronas de proyección en una vía sensitiva que se ubican entre las neuronas receptoras primarias y las neuronas de tercer orden.

neuropéptidos *neuropeptides* Término general que describe gran cantidad de péptidos que funcionan como neurotransmisores o neurohormonas.

neuropilo *neuropil* Densa maraña de ramas axónicas y dendríticas, y las sinapsis entre ellas, que se ubica entre los cuerpos de las células neuronales en la sustancia gris del encéfalo y la médula espinal.

neurotransmisor *neurotransmitter* Sustancia liberada por las terminaciones sinápticas con el fin de transmitir información desde una célula nerviosa hasta otra.

neurotransmisores de molécula pequeña *small molecule neurotransmitters* Se refiere a los neurotransmisores no peptídicos como la acetilcolina, los aminoácidos glutamato, aspartato, GABA y glicina, y las aminas biógenas.

neurotrofinas *neurotrophins* Familia de moléculas de factores tróficos que promueven el crecimiento y la supervivencia de varias clases diferentes de neuronas.

néurula *neurula* Embrión temprano de los vertebrados durante el estadio en que se forma el tubo neural a partir de la placa neural; sigue al estadio de gástrula.

neurulación *neurulation* Proceso por el cual la placa neural se pliega para formar el tubo neural.

nistagmo *nystagmus* Literalmente, movimiento de cabeceo. Se refiere a los movimientos repetitivos de los ojos que suelen producirse por movimientos a gran escala del campo visual (nistagmo optocinético). El nistagmo en ausencia de estímulos apropiados por lo general indica patología del tronco del encéfalo o el cerebelo.

nistagmo optocinético *optokinetic nystagmus* Respuestas reflejas repetidas de los ojos hacia los movimientos a gran escala en desarrollo de la escena visual.

nociceptores *nociceptors* Receptores cutáneos y subcutáneos (habitualmente terminaciones nerviosas libres) especializadas en la detección de estímulos dañinos (nocivos).

nodos de Ranvier *nodes of Ranvier* Brechas periódicas en la mielinización de los axones donde se generan los potenciales de acción.

nódulo de Hensen *Hensen's node* Véase *fosita primitiva*.

noradrenalina *norepinephrine (noradrenaline)* Hormona y neurotransmisor catecolaminérgico que se une a los receptores alfaadrenérgicos y betaadrenérgicos, ambos acoplados a la proteína G.

notocorda *notochord* Estructura cilíndrica transitoria de células mesodérmicas subyacente a la placa neural (posteriormente al tubo neural) en los embriones de los vertebrados. Fuente de importantes señales inductivas para la médula espinal.

núcleo *nucleus* Conjunto de células nerviosas del encéfalo anatómicamente separadas, y que por lo general cumplen una función particular.

núcleo caudado *caudate nucleus* Uno de los tres componentes principales de los ganglios basales (los otros dos son el globo pálido y el putamen).

núcleos cerebelosos profundos *deep cerebellar nuclei* Núcleos en la base del cerebelo que transmiten información desde la corteza cerebelosa hacia el tálamo.

núcleos de la columna dorsal *dorsal column nuclei* Neuronas sensitivas de segundo orden en el bulbo inferior que transmiten información mecanosensitiva desde la médula espinal hacia el tálamo; comprende los núcleos cuneiformes y gráciles.

núcleos cuneiformes *cuneate nuclei* Núcleos de relevo sensitivo que se ubican en el bulbo inferior; contienen las neuronas sensitivas de segundo orden que transmiten información mecanosensitiva desde los receptores periféricos en la parte superior del cuerpo hasta el tálamo.

núcleo dorsal medial *medial dorsal nucleus* Núcleo talámico que recibe su aferencia principal de las cortezas sensitiva y de asociación, y proyecta a su vez hacia las cortezas de asociación, sobre todo en el lóbulo frontal.

núcleo de Edinger-Westphal *Edinger-Westphal nucleus* Núcleo mesencefálico que contiene las neuronas autonómicas que constituyen la rama eferente del reflejo fotomotor.

núcleo espinal del bulbo cavernoso *spinal nucleus of the bulbocavernosus* Conjunto de neuronas sexualmente dimorfas en la región lumbar de la médula espinal de los roedores que inervan los músculos perineales estriados.

núcleo geniculado lateral *lateral geniculate nucleus (LGN)* Núcleo del tálamo que recibe las proyecciones axónicas de las células ganglionares retinianas en la vía visual primaria.

núcleos gráciles *gracile nuclei* Núcleos sensitivos en el bulbo raquídeo inferior; estas neuronas sensitivas de segundo orden transmiten información mecanosensitiva desde la porción inferior del cuerpo hacia el tálamo.

núcleos intersticiales del hipotálamo anterior *interstitial nuclei of the anterior hypothalamus (INAH)* Cuatro grupos celulares localizados ligeramente por fuera del tercer ventrículo en el hipotálamo anterior de los primates; se creía que desempeñaban un papel en la conducta sexual.

núcleo intersticial rostral *rostral interstitial nucleus* Neuronas de la formación reticular del mesencéfalo que coordinan las acciones de las neuronas en los núcleos oculomotores para generar movimientos verticales del ojo; también conocido como "centro de la mirada vertical".

núcleos de los nervios craneales *cranial nerve nuclei* Núcleos del tronco del encéfalo que contienen las neuronas relacionados con los nervios craneales III-XII.

núcleo de Onuf *Onuf's nucleus* Núcleo sexualmente dimorfo de la médula espinal humana que inerva los músculos perineales estriados que median la contracción de la vejiga en los hombres, y la constricción vaginal en las mujeres.

núcleo posterior lateral *lateral posterior nucleus* Núcleo talámico que recibe sus aferencias principales de las cortezas sensitiva y de asociación, y proyecta a su vez hacia las cortezas de asociación, sobre todo en los lóbulos parietal y temporal.

núcleo propio *nucleus propius* Región del asta dorsal de la médula espinal que recibe información desde los nociceptores.

núcleos del rafe *raphe nuclei* Conjunto de núcleos serotoninérgicos en el tegmento del tronco del encéfalo, importantes para el control del sueño y la vigilia.

núcleos de relevo pontinos *pontine relay nuclei* Grupos de neuronas en la protuberancia que reciben aferencias de la corteza cerebral y envían sus axones a través de la línea media hasta la corteza cerebelosa por el pedúnculo cerebeloso medio.

núcleo subtalámico *subthalamic nucleus* Núcleo en el diencéfalo ventral que recibe aferencias del caudado/putamen e interviene en la modulación de la conducta motora.

núcleo supraquiasmático *suprachiasmatic nucleus* Núcleo hipotalámico que se ubica inmediatamente por encima del quiasma óptico y recibe aferencias directas de la retina; involucrado en la participación de la luz en los ritmos circadianos.

núcleo ventral posterior lateral *ventral posterior lateral nucleus* Componente del complejo ventral posterior de núcleos talámicos que recibe proyecciones del encéfalo y transmite información somatosensitiva desde el cuerpo (excluido el rostro).

núcleo ventral posteromedial *ventral posterior medial nucleus* Componente del complejo ventral posterior de núcleos talámicos que recibe proyecciones del tronco del encéfalo relacionados con la información somatosensitiva del rostro.

oligodendrocitos *oligodendrocytes* Una de las tres clases de células neurogliales centrales; su función principal es elaborar mielina.

oliva inferior (núcleo olivar inferior) *inferior olive (inferior olivary nucleus)* Núcleo prominente en el bulbo raquídeo; fuente importante de aferencias hacia el cerebelo.

oliva superior lateral *lateral superior olive (LSO)* Estructura auditiva del tronco del encéfalo que procesa las diferencias en la intensidad interaural, y en los seres humanos interviene en la localización de sonidos de estímulos mayores de 3 kHz.

oliva superior medial *medial superior olive (MSO)* Estructura auditiva del tronco del encéfalo que procesa las diferencias de tiempo interaurales y sirve para computar la localización horizontal de una fuente sonora.

ondas delta *delta waves* Ondas electroencefalográficas lentas (< 4 Hz) que caracterizan el sueño estadio IV (de ondas lentas).

ondas pontinogeniculooccipitales *pontine-geniculate-occipital (PGO) waves* Ondas electroencefalográficas características que señalan el inicio del sueño de movimientos oculares rápidos.

ontogenia *ontogeny* Historia evolutiva de un animal individual; también se utiliza como sinónimo de desarrollo.

opioide *opioid* Cualquier fármaco natural o sintético que tiene acciones similares a las de la morfina.

opioides endógenos *endogenous opioids* Péptidos del sistema nervioso central que tienen los mismos efectos farmacológicos que la morfina y otros derivados del opio.

opsinas *opsins* Proteínas de los fotorreceptores que absorben luz (en los seres humanos, rodopsina y las tres opsinas especializadas de los conos).

opsinas de los conos *cone opsins* Los tres fotopigmentos diferentes que se encuentran en los conos; constituyen la base para la visión de colores.

orden *orden* Categoría taxonómica subordinada a la clase; comprende familias de animales.

órganos tendinosos de Golgi *Golgi tendon organs* Receptores localizados en los tendones musculares que proporcionan información mecanosensitiva al sistema nervioso central acerca de la tensión muscular.

oscilopsia *oscillopsia* Incapacidad para fijar blancos visuales mientras la cabeza está en movimiento como resultado del daño vestibular.

otoconias *otoconia* Cristales de carbonato de calcio que descansan sobre la membrana otolítica que cubre las células ciliadas de sáculo y utrículo.

otolitos *otoliths* Estructuras cálcicas densas (literalmente "piedras del oído"); importantes para generar las señales vestibulares pertinentes al equilibrio.

oxitocina *oxytocin* Neuropéptido de 9 aminoácidos que es un neurotransmisor putativo y una neurohormona.

pabellón auricular *pinna* Componente del oído externo.

pacientes con cerebro dividido *split-brain patients* Individuos en los que se dividieron las comisuras en la línea media para controlar las crisis epilépticas.

paracrino *paracrine* Término que se refiere a la secreción de agentes similares a hormonas cuyos efectos están mediados localmente en lugar de estarlo en la circulación general.

parálisis *parálisis* Pérdida completa del control motor voluntario.

paresia *paresis* Pérdida parcial del control motor voluntario; debilidad.

parvocelular *parvocellular* Se refiere al componente de la vía visual especializado en la detección de detalles y color; se denomina así por las células relativamente pequeñas involucradas.

pedúnculo cerebeloso medio *middle cerebellar peduncle* Tracto grande de sustancia blanca que transporta axones desde los núcleos de relevo pontinos hasta la corteza cerebelosa.

pedúnculos cerebelosos *cerebellar pedunculus* Los tres pares bilaterales de tractos de axones (pedúnculos cerebelosos inferiores, medios y superiores) que transportan información hacia el cerebelo y desde él.

pedúnculos cerebrales *cerebral peduncles* Haces principales de fibras que conectan el tronco del encéfalo con los hemisferios cerebrales.

pérdida auditiva de conducción *conductive hearing loss* Disminución del sentido de la audición debido a una menor capacidad para transmitir mecánicamente los sonidos hasta el oído interno. Las causas más frecuentes son: oclusión del conducto auditivo, perforación de la membrana timpánica y degeneración artrítica de los huesecillos del oído medio. Compárese con la pérdida auditiva neurosensorial.

pérdida auditiva neurosensorial *sensorineural hearing loss* Disminución del sentido de la audición debido al daño del oído interno o sus estructuras auditivas centrales relacionadas. Compárese con pérdida auditiva de conducción.

perilinfa *perilymph* Líquido con escaso contenido de potasio que baña el extremo basal de las células ciliadas cocleares.

perineurio *perineurium* Tejido conectivo que rodea un fascículo nervioso en un nervio periférico.

período crítico *critical period* Período de desarrollo restringido durante el cual el sistema nervioso es particularmente sensible a los efectos de la experiencia.

período refractario *refractory period* Período breve después de la generación de un potencial de acción durante el cual es difícil o imposible obtener un segundo potencial de acción.

permisivo *permissive* Influencia durante el desarrollo que permite que se produzca la diferenciación pero no instruye específicamente el destino celular.

peroxidasa del rábano picante *horseradish peroxidase* Enzima vegetal ampliamente utilizada para teñir células nerviosas (después de la inyección en una neurona genera un precipitado visible a través de una de varias reacciones histoquímicas).

piamadre *piamadre* La más interna de las tres capas de las meninges.

pinzamiento de voltaje *voltage clamp* Método que utiliza retroalimentación electrónica para controlar el potencial de membrana de una célula, midiendo simultáneamente las corrientes transmembrana que son resultado de la apertura y el cierre de los canales iónicos.

pinzamiento zonal de membrana *patch clamp* Método de pinzamiento de voltaje extraordinariamente sensible que permite medir las corrientes iónicas que fluyen a través de canales iónicos individuales.

pirámides bulbares *medullary pyramids* Protrusiones longitudinales sobre la cara ventral del bulbo raquídeo que señalan los tractos corticoespinales en este nivel del neuroeje.

placa neural *neural plate* Región engrosada del ectodermo dorsal de una néurula que da origen al tubo neural.

placa del piso *floorplate* Región en la porción ventral en la médula espinal en desarrollo; importante como guía y en el cruzamiento de los axones en crecimiento.

placa terminal *end plate* Especialización postsináptica compleja en el sitio de contacto nervioso sobre las fibras del músculo esquelético.

placebo *placebo* Sustancia inerte que cuando se administra puede, debido a las circunstancias, tener efectos fisiológicos.

plano temporal *planum temporale* Región sobre la superficie superior del lóbulo temporal posterior a la circunvolución de Heschl; se destaca porque es mayor en el lóbulo izquierdo en alrededor de dos tercios de los seres humanos.

plasticidad *plasticity* Término que se refiere a los cambios estructurales o funcionales en el sistema nervioso.

plexo coroideo *choroid plexus* Epitelio especializado del sistema ventricular que produce líquido cefalorraquídeo.

polaridad *polarity* Se refiere a la organización continuamente graduada a lo largo de uno de los ejes mayores de un animal.

polígono de Willis *circle of Willis* Anastomosis arterial ubiada en la cara ventral del mesencéfalo; conecta la circulación cerebral posterior y anterior.

polimodal *polymodal* Que responde a más de una modalidad sensitiva.

poro *pore* Característica estructural de los canales iónicos de membrana que permite que los iones se difundan a través del canal.

posganglionar *postganglionic* Se refiere a los axones que conectan las neuronas motoras viscerales en los ganglios autónomos con sus dianas.

posterior *posterior* Hacia el dorso; se utiliza a veces como sinónimo de caudal o dorsal.

postsináptico *postsynaptic* Se refiere al componente de una sinapsis especializado en la recepción del transmisor.

potenciación postetánica *post-tetanic potentiatión (PTP)* Aumento de la transmisión sináptica resultante de una sucesión de potenciales de acción de alta frecuencia.

potenciación prolongada *long-term potentiatión (LTP)* Fortalecimiento persistente de las sinapsis sobre la base de patrones recientes de actividad.

potencial de acción *actión potential* Señal eléctrica conducida a lo largo de los axones (o las fibras muculares) por la cual se transmite la información de un lugar a otro en el sistema nervioso.

potencial de equilibrio *equilibrium potential* Potencial de membrana en el que un ión dado se encuentra en equilibrio electroquímico.

potencial de placa terminal *end plate potential (EPP)* Despolarización del potencial de membrana de la fibra del músculo esquelético, causada por la acción del transmisor acetilcolina en la sinapsis neuromuscular.

potencial de placa terminal en miniatura (MEPP) *miniature end plate potential (MEPP)* Pequeña despolarización espontánea del potencial de membrana de las células del músculo esquelético, causada por la liberación de un cuanto de acetilcolina.

potencial postsináptico (PPS) *postsynaptic potencial (PSP)* Cambio de potencial producido en una neurona postsináptica por la unión del neurotransmisor liberado desde una neurona presináptica.

potencial postsináptico excitador (PPSE) *excitatory postsynaptic potential (EPSP)* Cambio del potencial postsináptico inducido por neurotransmisores que despolariza la célula, y por ende crea la probabilidad de iniciar un potencial de acción postsináptico.

potencial postsináptico inhibidor (PSI) *inhibitory postsynaptic potencial (IPSP)* Cambio de potencial postsináptico inducido por neurotransmisores que tiende a disminuir la probabilidad de un potencial de acción postsináptico.

potencial de receptor *receptor potential* Cambio del potencial de membrana producido en las neuronas receptoras durante la transducción sensitiva.

potencial de reposo *resting potential* Potencial eléctrico de interior negativo registrado normalmente a través de todas las membranas celulares.

potencial de reversión *reversal potential* Potencial de membrana de una neurona postsináptica (u otra célula diana) en el cual la acción de un neurotransmisor dado no produce ningún flujo neto de corriente.

preganglionar *preganglionic* Se refiere a las neuronas y los axones que conectan las neuronas motoras viscerales en la médula espinal y el tronco del encéfalo con los ganglios autónomos.

preproproteínas *pre-proproteins* Los primeros productos de traducción de proteínas sintetizados en una célula. Estos polipéptidos suelen ser mucho más grandes que el péptido maduro final y a menudo contienen secuencias de señal que dirigen el péptido hacia la luz del retículo endoplasmático.

presináptico *presynaptic* Se refiere al componente de una sinapsis especializado en la liberación del transmisor: proximal a una sinapsis.

prevertebral (ganglios prevertebrales) *prevertebral (prevertebral ganglia)* Ganglios simpáticos que se ubican por delante de la columna vertebral (distintos de los ganglios de la cadena simpática).

primate *primate* Orden de mamíferos que abarca lémures, tarseros, tities, monos, simios y seres humanos (técnicamente, miembros de este orden).

principio del tamaño *size principle* Reclutamiento ordenado de neuronas motoras por tamaño para generar cantidades crecientes de tensión muscular.

prolongado *long-term* Que dura días, semanas, meses o más.

promotor *promoter* Secuencia de DNA (habitualmente dentro de los 35 nucleótidos proximales al sitio de iniciación de la transcripción) a la que se une la RNA polimerasa y sus factores asociados para iniciar la transcripción.

propioceptores *proprioceptors* Receptores sensitivos (habitualmente limitados a los receptores mecanosensitivos) que detectan las fuerzas internas que actúan sobre el cuerpo; son ejemplos preeminentes los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi.

proproteínas *proproteins* Formas de proteínas parcialmente procesadas que contienen secuencias peptídicas que desempeñan un papel en el plegamiento correcto de la proteína final.

prosencéfalo *prosencephalon* Parte del encéfalo que incluye el diencéfalo y el telencéfalo (derivado de la vesícula embrionaria del encéfalo anterior).

prosodia (adjetivo, prosódico) *prosody (adjective, prosodic)* Tono o cualidad emocional de la palabra.

prosopagnosia *prosopagnosia* Incapacidad para reconocer rostros; se suele asociar con lesiones de la corteza temporal inferior derecha.

proteínas activadoras transcripcionales *transcripcional activator proteins* Proteínas que se unen al DNA y activan la transcripción.

proteína fijadora de elementos de respuesta al cAMP (CREB) *(cAMP response element binding protein (CREB)* Proteína activada por AMP cíclico que se une a regiones específicas del DNA, para aumentar así las tasas de transcripción de los genes cercanos.

proteína fluorescente verde (GFP) *Green Fluorescent Protein*

(GFP) Proteína descubierta en una medusa emisora de luz, que genera luz fluorescente verde. La GFP se utiliza como marcador genético en la microscopia de fluorescencia. Permite la observación en células vivientes o en organismos enteros de neuronas específicas y algunos de sus componentes a lo largo del tiempo. Ha sido en especial interesante su capacidad para controlar cambios en la estructura neuronal en el tiempo.

proteínas G *G-proteins* Término para dos grupos grandes de proteínas –las proteínas G heterotriméricas y las proteínas G de molécula pequeña– que pueden activarse al intercambiar GDP ligado por GTP.

proteínas G heterotriméricas *heterotrimeric G-proteins* Grupo grande de proteínas que presenta tres subunidades (α, β y γ) que pueden activarse por intercambio de GDP ligado por GTP, lo que conduce a la liberación de dos moléculas de señalamiento -αGTP y el $\beta\gamma$-dímero.

proteínas integrales de membrana *integral membrane proteins* Proteínas que poseen dominios hidrófobos y se insertan en las membranas.

proteoglucano *proteoglycan* Molécula que presenta una proteína central a la que se unen una o más cadenas lineales largas de hidratos de carbono (glucosaminoglucanos).

protuberancia *pons* Uno de los tres componentes del tronco del encéfalo, que se ubica entre el mesencéfalo rostralmente y el bulbo raquídeo hacia la región caudal.

proximal *proximal* Más cerca de un punto de referencia (opuesto a distal).

psicotrópico *psychotropic* Se refiere a los fármacos que alteran conducta, estado de ánimo y percepción.

pulvinar *pulvinar* Núcleo talámico que recibe su aferencia principal de las cortezas sensitiva y de asociación, y proyecta a su vez a las cortezas de asociación, sobre todo en el lóbulo parietal.

punto ciego *blind spot* Región del espacio visual que cae sobre el disco óptico; debido a la ausencia de fotorreceptores en el disco óptico, no se perciben los objetos que se localizan por completo en el interior del punto ciego.

pupila *pupil* Perforación en el iris que permite el ingreso de la luz en el ojo.

putamen *putamen* Uno de los tres núcleos principales que forman los ganglios basales.

quiasma óptico *optic chiasm* Unión de los dos nervios ópticos sobre la cara ventral del diencéfalo, donde los axones de las porciones nasales de cada retina cruzan la línea media.

quimera *chimera* Embrión (u órgano) generado de forma experimental que presenta células derivadas de dos o más especies (u otras fuentes genéticamente distintas).

quimiotaxis *chemotaxis* Movimiento de una célula a favor (o en contra) del gradiente de una señal química.

quimiotropismo *chemotropism* Crecimiento de una parte de una célula (axón, dendrita, filopodio) a favor (o en contra) de un gradiente químico.

quinocilio *kinocilium* Verdadera estructura ciliar que, junto con los estereocilios, comprende el penacho ciliar de las células ciliadas vestibulares y cocleares fetales en los mamíferos (no está presente en la célula ciliada coclear del mamífero adulto).

radiación óptica *optic radiation* Porción de la cápsula interna que comprende los axones de las neuronas geniculadas laterales que transportan información visual hasta la corteza estriada.

raíces dorsales *dorsal roots* Haz de axones que se extiende desde los ganglios de la raíz dorsal hasta el asta dorsal de la médula espinal, y transporta información sensitiva desde la periferia.

raíces ventrales *ventral roots* Conjunto de fibras nerviosas que contienen axones motores que salen ventralmente de la médula espinal y contribuyen al componente motor de cada nervio espinal segmentario.

ramo *ramus* Rama; se suele aplicar a los ramos comunicantes grises y blancos que transportan los axones motores viscerales hasta los nervios segmentarios.

receptor *receptor* Molécula especializada en unirse a cualquiera de un gran número de señales químicas, predominantemente neurotransmisores.

receptores acoplados a la proteína G (receptores metabotrópicos) *G-protein-coupled receptors (metabotropic receptors)* Gran familia de receptores de neurotransmisores o de hormonas, caracterizada por siete dominios transmembrana; la unión de estos receptores por agonistas conduce a la activación de las proteínas G intracelulares.

receptores ionotrópicos *ionotropic receptors* Receptores en los que el sitio de unión al ligando es parte integral de la molécula del receptor.

receptores metabotrópicos *(metabotropic receptors)* Se refiere a los receptores activados indirectamente por la acción de neurotransmisores u otras señales extracelulares, generalmente por medio de la activación de la proteína G.

receptores muscarínicos *muscarinic receptors* Grupo de receptores colinérgicos acoplados a la proteína G activados por el alcaloide vegetal muscarina.

receptores Trk *Trk receptors* Receptores para la familia de neurotrofinas de factores de crecimiento.

reciclado de vesículas sinápticas *synaptic vesicle recycling* Secuencia de reacciones de gemación y fusión que se produce dentro de las terminaciones presinápticas para mantener el aporte de las vesículas sinápticas.

5-α-reductasa *5-α-reductase* Enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona.

reflejo *reflex* Respuesta motora estereotipada (involuntaria) producida por un estímulo definido.

reflejo de acomodación *near reflex* Respuesta refleja inducida por el cambio de la fijación binocular hacia un blanco más cercano; implica convergencia, acomodación y constricción pupilar.

reflejo de flexión *flexión reflex* Reflejo polisináptico que media la retirada de un estímulo doloroso.

reflejo fotomotor *pupillary light reflex* Disminución del diámetro pupilar que sigue a la estimulación de la retina.

reflejo miotático (reflejo de estiramiento) *myotatic reflex (stretch reflex)* Reflejo espinal fundamental generado por la respuesta motora a la información sensitiva aferente que se origina en los husos musculares.

reflejo oculovestibular *vestibulo-ocular reflex* Movimiento involuntario de los ojos en respuesta al desplazamiento de la cabeza.

Este reflejo permite que las imágenes retinianas se mantengan estables mientras se mueve la cabeza.

región pretectal *pretectum* Grupo de núcleos localizado en la unión del tálamo y el mesencéfalo; estos núcleos son importantes en el reflejo fotomotor, y transmiten información desde la retina hasta el núcleo de Edinger-Westphal.

remodelado *remodeling* Cambio en la disposición anatómica de las conexiones nerviosas.

repolarización *undershoot* Fase de hiperpolarización final de un potencial de acción, causada típicamente por el eflujo dependiente del voltaje de un catión como K$^+$.

reserpina *reserpine* Agente antihipertensivo que ya no se utiliza debido a los efectos colaterales, como depresión conductual.

retina *retina* Componente nervioso laminado del ojo que contiene los fotorreceptores (bastones y conos) y la maquinaria de procesamiento inicial para las vías visuales primarias (y otras).

retrógrado *retrograde* Movimiento o influencia que actúa desde la terminación axónica hacia el cuerpo celular.

rigidez de descerebración *decerebrate rigidity* Tono excesivo de los músculos extensores como resultado del daño en las vías motoras descendentes a nivel del tronco del encéfalo.

ritmos circadianos *circadian rythms* Variaciones en las funciones fisiológicas que se producen diariamente.

rodopsina *rhodopsin* Fotopigmento hallado en los bastones.

rombencéfalo *rhombencephalon* Parte del encéfalo en la que se incluyen la protuberancia, el cerebelo y el bulbo raquídeo (derivado de la vesícula embrionaria del encéfalo posterior).

rombómero *rombomere* Segmento del rombencéfalo en desarrollo.

rostral *rostral* Anterior o "hacia la cabeza".

sacádicos *saccades* Movimientos oculares conjugados y balísticos que cambian el punto de fijación en la fóvea.

sáculo *sacculus* Órganos de los otolitos que detectan aceleraciones lineales e inclinaciones cefálicas en el plano vertical.

sagital *sagittal* Se refiere al plano anteroposterior de un animal.

segmentación *segmentation* División anteroposterior de los animales en unidades repetitivas más o menos similares.

segmento *segment* Una de una serie de unidades anteroposteriores más o menos similares que forman los animales segmentarios.

segmento externo *external segment* Subdivisión del globo pálido.

segmento externo *outer segment* Porción de los fotorreceptores compuesta por discos membranosos que contienen el fotopigmento responsable de iniciar la fototransducción.

selectividad de orientación *orientatión selectivity* Propiedad de muchas neuronas de la corteza visual en la que responden a los bordes presentados en un rango estrecho de orientaciones.

semaforinas *semaphorins* Familia de moléculas difusibles e inhibidoras del crecimiento. Véase también *colapsina*.

sensibilización *sensitization* Aumento de la sensibilidad a los estímulos en un área que rodea una lesión. También, respuesta aversiva generalizada a un estímulo benigno cuando se aparea con un estímulo nocivo.

sensitivo *sensory* Relativo a la sensación.

serotonina *serotonin* Neurotransmisor de amina biógena derivado del aminoácido triptófano.

sexo fenotípico *phenotypic sex* Características corporales visibles asociadas con las conductas sexuales.

sexo genotípico *genotypic sex* Caracterización sexual según el complemento de los cromosomas sexuales; XX es un genotipo femenino y XY es un genotipo masculino.

sexualmente dimorfo *sexually dymorphic* Que tiene dos formas diferentes en función del sexo genotípico o el fenotípico.

shock espinal *spinal shock* Parálisis fláccida inicial que acompaña al daño de las vías motoras descendentes.

sinapsis *synapses* Aposición especializada entre una neurona y su célula diana para la transmisión de la información por liberación y recepción de un agente transmisor químico.

sinapsis eléctricas *electrical synapses* Sinapsis que transmiten información a través del flujo directo de la corriente eléctrica en las uniones en brecha.

sinapsis químicas *chemical synapses* Sinapsis que transmiten información mediante la secreción de señales químicas (neurotransmisores).

sincitio *syncytium* Grupo de células en continuidad protoplasmática.

síndrome de insensibilidad a los andrógenos *androgen insensitivity syndrome* Trastorno en el que, debido a un defecto en el gen que codifica el receptor de andrógenos, la testosterona no puede actuar sobre sus tejidos diana.

síndrome de Korsakoff *Korsakoff's syndrome* Síndrome amnésico observado en alcohólicos crónicos.

síndrome de negligencia contralateral *contralateral neglect syndrome* Trastorno neurológico en el cual el paciente no reconoce ni presta atención al hemicampo visual izquierdo o a la mitad izquierda del cuerpo. Por lo general, es resultado de lesiones en la corteza parietal derecha.

síndrome de la neurona motora inferior *lower motor neuron síndrome* Signos y síntomas que se originan en el daño de las neuronas motoras α; éstos son parálisis o paresia, atrofia muscular, arreflexia y fibrilaciones.

síndrome de la neurona motora superior *upper motor neuron syndrome* Signos y síntomas que son resultado del daño de los sistemas motores descendentes; como parálisis, espasticidad y signo de Babinski positivo.

sistema activador reticular *reticular activating system* Región del tegmento del tronco del encéfalo que, cuando se estimula, produce despertar; interviene en la modulación del sueño y la vigilia.

sistema anterolateral *(anterolateral pathway system)* Vía sensitiva ascendente de la médula espinal y el tronco encefálico que transporta información sobre el dolor y la temperatura hacia el tálamo.

sistema límbico *limbic system* Término que se refiere a las estructuras corticales y subcorticales vinculadas con las emociones; los componentes más importantes son la circunvolución cingular, el hipocampo y la amígdala.

sistema motor *motor system* Término amplio utilizado para describir todas las estructuras centrales y periféricas que sostienen la conducta motora.

sistema motor visceral *visceral motor system* Componente del sistema motor (también conocido como sistema nervioso autónomo) que motiva y gobierna la conducta motora visceral.

sistema nervioso autónomo *autonomic nervous system* Componentes del sistema nervioso (periféricos y centrales) vinculados con la regulación del músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. Véase también *sistema motor visceral*.

sistema nervioso central *central nervous system* El encéfalo y la médula espinal de los vertebrados (por analogía, la cuerda nerviosa central y los ganglios de los invertebrados).

sistema nervioso parasimpático *parasympathetic nervous system* División del sistema motor visceral en la que los efectores son células ganglionares colinérgicas localizadas cerca de los órganos diana.

sistema nervioso periférico *peripheral nervous system* Todos los nervios y las neuronas que se ubican por fuera del encéfalo y la médula espinal.

sistema nervioso simpático *sympathetic nervous system* División del sistema motor visceral en los vertebrados que comprende, en su mayor parte, células ganglionares adrenérgicas localizadas relativamente lejos de los órganos terminales relacionados.

sistema nervioso visceral *visceral nervous system* Sinónimo de sistema nervioso autónomo.

sistema retinotectal *retinotectal system* Vía entre las células ganglionares en la retina y el tectum óptico de los vertebrados.

sistema sensitivo *sensory system* Término que se utiliza a veces para describir todos los componentes del sistema nervioso central y periférico vinculados a la sensación.

sistema somatosensitivo *somatic sensory system* Componentes del sistema nervioso involucrados en el procesamiento de la información sensitiva acerca de las fuerzas mecánicas activas tanto sobre la superficie corporal como sobre las estructuras más profundas como músculos y articulaciones.

soma *soma* Cuerpo celular.

somitas *somites* Masas de mesodermo organizadas segmentariamente que se ubican a lo largo del tubo neural y dan origen al músculo esquelético, las vértebras y la dermis.

sueño de movimientos oculares rápidos (REM) *rapid eye movement (REM) sleep* Fase del sueño caracterizada por actividad electroencefalográfica de bajo voltaje y alta frecuencia acompañada por movimientos oculares rápidos.

sueño sin movimientos oculares rápidos (no-REM) *non-rapid eye movement (non-REM) sleep* En conjunto, fases del sueño caracterizadas por la ausencia de los movimientos oculares rápidos.

suma *summation* Adición en el espacio y el tiempo de potenciales sinápticos secuenciales para generar una respuesta postsináptica mayor de lo normal.

surcos *sulci* Plegamientos internos del hemisferio cerebral que forman los valles entre las crestas de las circunvoluciones.

surco calcarino *calcarine sulcus* Surco principal sobre la cara medial del lóbulo occipital; la corteza visual primaria se localiza en gran parte dentro de este surco.

surco central *central sulcus* Surco principal sobre la cara lateral de los hemisferios cerebrales que forma el límite entre los lóbulos frontal y parietal. El margen anterior del surco contiene la corteza motora primaria; el margen posterior, la corteza sensitiva primaria.

surco cingular *cingulate sulcus* Surco prominente sobre la cara medial del hemisferio.

sustancia blanca *white matter* Término general que se refiere a los grandes tractos axónicos en el encéfalo y la médula espinal; la expresión deriva de los tractos axónicos, que tienen una cobertura blancuzca cuando se visualizan en el material recién cortado.

sustancia gris periacueductal *periaqueductal gray matter* Región de sustancia gris del tronco del encéfalo que contiene, entre otros, núcleos asociados con la modulación de la percepción del dolor.

sustancia negra *substantia nigra* Núcleo en la base del mesencéfalo que recibe aferencias de algunas estructuras corticales y subcorticales. Las células dopaminérgicas de la sustancia negra envían sus eferencias hacia el caudado/putamen, mientras que las células GABAérgicas envían sus aferencias hacia el tálamo.

sustancias odoríferas *odorants* Moléculas capaces de producir respuestas en los receptores de la mucosa olfatoria.

sustancia P *substance P* Neuropéptido de 11 aminoácidos; primer neuropéptido que se caracterizó.

tálamo *thalamus* Conjunto de núcleos que forma el componente principal del diencéfalo. Aunque sus funciones son muchas, un papel importante del tálamo es transmitir información sensitiva desde los centros inferiores hasta la corteza cerebral.

tarea de respuesta diferida *delayed response task* Paradigma conductual utilizado para evaluar la cognición y la memoria.

techo *tectum* Término general que se refiere a la región dorsal del tronco del encéfalo.

tecto óptico *optic tectum* Primera estación central en la vía visual de muchos vertebrados (análogo del colículo superior en los mamíferos).

tegmento *tegmentum* Término general que se refiere a la sustancia gris central del tronco del encéfalo.

telencéfalo *telencephalon* Parte del encéfalo derivada de la parte anterior de la vesícula embrionaria del encéfalo anterior; incluye los hemisferios cerebrales.

temblor de intención *tremor intention* Temblor que aparece al realizar un acto motor voluntario. Característico de la patología cerebelosa.

temporal (división temporal) *temporal (temporal division)* Se refiere a la región del campo visual de cada ojo en dirección a la sien.

terminación *terminal* Terminación presináptica (axónica).

termorreceptores *thermoreceptors* Receptores especializados en traducir los cambios de la temperatura.

tetraetilamonio *tetraethylammonium* Compuesto de amonio cuaternario que bloquea selectivamente los canales de K^+ sensibles al voltaje; elimina la corriente tardía de potasio medida en los experimentos de pinzamiento de voltaje.

tetrodotoxina *tetrodotoxin* Neurotoxina de alcaloide, producida por ciertos peces bufadores, ranas tropicales y salamandras, que bloquea selectivamente los canales de Na^+ sensibles al voltaje; elimina la corriente inicial de Na^+ medida en los experimentos de pinzamiento de voltaje.

tónico *tonic* Actividad sostenida en respuesta a un estímulo en curso; opuesto a fásico.

tono muscular *muscle tone* Tensión persistente normal de un músculo, medida por su resistencia al estiramiento pasivo.

tonotopía *tonotopy* Mapeo topográfico de frecuencia a través de la superficie de una estructura, que se origina en la cóclea y se preserva en las estructuras auditivas ascendentes, entre ellas la corteza auditiva.

tracto arciforme interno *internal arcuate tract* Vía mecanosensitiva en el tronco del encéfalo que se extiende desde los núcleos de la columna dorsal para formar el lemnisco medial.

tracto corticoespinal *corticospinal tract* Vía que transmite información motora desde la corteza motora primaria y secundaria hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal.

tracto espinotalámico *spinothalamic tract* Tracto ascendente de sustancia blanca que transporta información acerca del dolor y la temperatura desde la médula espinal hasta el complejo nuclear VP en el tálamo; también se lo denomina tracto anterolateral.

tractos olfatorios *olfactory tracts* Véase *tracto olfatorio lateral*.

tracto olfatorio lateral *lateral olfactory tract* Proyección desde los bulbos olfatorios hacia los centros olfatorios superiores.

tracto óptico *optic tract* Axones de las células ganglionares de la retina una vez que atravesaron la región del quiasma óptico en camino hacia el núcleo geniculado lateral del tálamo.

tracto piramidal *piramidal tract* Tracto de sustancia blanca que se ubica sobre la superficie ventral del bulbo raquídeo y contiene axones que descienden desde la corteza motora hasta la médula espinal.

tracto trigeminal espinal *spinal trigeminal tract* Tracto del tronco del encéfalo que transporta fibras del nervio trigémino hacia el núcleo espinal del complejo trigeminal (que sirve como relevo para la estimulación dolorosa del rostro).

transducción sensitiva *sensory transduction* Proceso por el cual los receptores sensoriales convierten la energía del entorno en señales eléctricas.

transducción *transduction* Véase *transducción sensitiva*.

transducina *transducin* Proteína G involucrada en la cascada de fototransducción.

transexualidad *transgenderism* Identificación con el sexo fenotípico opuesto.

transmisor *transmitter* Véase *neurotransmisor*.

transportador de Na^+/K^+ (o bomba de Na^+) *Na^+/K^+ transporter (or Na^+ pump)* Tipo de transportador de ATPasa en la membrana plasmática de la mayoría de las células que es responsable de acumular K^+ intracelular y extraer el Na^+ intracelular.

transportadores (transportadores activos) *transporters (active transporters)* Moléculas de la membrana celular que consumen energía para movilizar los iones en contra de sus gradientes de concentración y restablecer o mantener así los gradientes de concentración normales a través de las membranas celulares.

transporte axoplásmico *axoplasmic transport* Proceso por el cual se transportan sustancias desde los cuerpos de las células nerviosas hasta sus terminaciones (transporte anterógrado) o desde las terminaciones de las células nerviosas hasta el cuerpo de la neurona (transporte retrógrado).

tricromático *trichromatic* Se refiere a la presencia de tres tipos diferentes de conos en la retina humana, que generan los pasos iniciales en la visión de colores al absorber de modo diferente la luz de longitud de onda larga, intermedia y corta.

trófico *trophic* Capacidad de un tejido o una célula de sostener a otra; se aplica habitualmente a las interacciones prolongadas entre las células presinápticas y postsinápticas.

tronco del encéfalo *brainstem* Porción del encéfalo que se ubica entre el diencéfalo y la médula espinal; comprende el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo.

trópico *tropic* Influencia de una célula o un tejido sobre la dirección del movimiento (o de evaginación) de otra.

tropismo *tropism* Orientación del crecimiento en respuesta a un estímulo externo.

tubo neural *neural tube* Primordio del encéfalo y la médula espinal; derivado del ectodermo neural.

umbral *threshold* Nivel del potencial de membrana en el que se genera un potencial de acción.

unidad motora *motor unit* Neurona motora y las fibras de músculo esquelético que inerva; de forma más amplia, el conjunto de fibras musculares esqueléticas inervadas por una sola neurona motora.

unión en brecha *gap junction* Contacto intercelular especializado formado por canales que conectan directamente el citoplasma de dos células.

unión estrecha *tight junction* Unión especializada entre células epiteliales que impide que la mayoría de las moléculas atraviesen la lámina de células.

unión neuromuscular *neuromuscular junction* Sinapsis formada por un axón motor sobre una fibra de músculo esquelético.

utrículo *utricle* Órgano de los otolitos que detecta las aceleraciones lineales y las inclinaciones cefálicas en el plano horizontal.

vasopresina *vasopressin* Neuropéptido de 9 aminoácidos que actúa como neurotransmisor, así como neurohormona.

velocidad de conducción *conduction velocity* Velocidad con la que se propaga un potencial de acción a lo largo de un axón.

ventana oval *oval window* Sitio donde los huesecillos del oído medio transfieren la energía vibratoria a la cóclea.

ventral *ventral* Se refiere al vientre; opuesto de dorsal.

ventrículos *ventricles* Espacios llenos de líquido en el encéfalo de los vertebrados que representan la luz del tubo neural embrionario.

vertebrado *vertebrate* Animal con un esqueleto (técnicamente, miembro del subfilo Vertebrados).

vesícula *vesicle* Literalmente, saco pequeño. Utilizado para referirse a los orgánulos que almacenan y liberan transmisor en las terminaciones nerviosas. También se utiliza para referirse a cualquiera de las tres dilataciones del extremo anterior del tubo neural que dan origen a las tres subdivisiones mayores del encéfalo.

vesícula óptica *optic vesicle* Evaginación de la vesícula del encéfalo anterior que genera la retina e induce la formación del cristalino en el ectodermo suprayacente.

vesículas sinápticas *synaptic vesicles* Organelas esféricas rodeadas por una membrana en las terminales presinápticas que almacenan neurotransmisores.

vestibulocerebelo *vestibulocerebellum* Parte de la corteza cerebelosa que recibe aferencias directas de los núcleos vestibulares o del nervio vestibular.

vía espinotalámica *spinothalamic pathway* Véase *vía anterolateral.*

vía visual primaria (vía retino-genículo-cortical) *primary visual pathway (retinogeniculocortical pathway)* Vía que se origina en la retina, sigue por el núcleo geniculado lateral del tálamo y se dirige hacia la corteza visual primaria; lleva la información que permite la percepción visual consciente.

visceral (sustantivo, víscera) *visceral (noun, viscera)* Se refiere a los órganos internos de la cavidad corporal.

visión fotópica *photopic vision* Visión con altos niveles de luz mediada completamente por los conos.

zona ventricular *ventricular zone* Lámina de células más próxima a los ventrículos en el tubo neural en desarrollo.

www.labibliotecamedica.org
"Dónde se prestan los libros para siempre"

Índice analítico

A

abstinencia, síndrome, 146
accidentes cerebrovasculares, 848, 849
Accutane (isotretinoína, ácido-13-*cis*-retinoico), 628
aceleración
- angular, 357, 357i
- percepción, 345, 354
acetilcoenzima A (acetilCoA), 143
acetilcolina (Ach)
- estructura, 142i
- función, 141, 143, 143i
- identificación, 106
- liberación, 110
- metabolismo, 144i
- neuronas preganglionares, 536
- receptores, 126, 145, 147, 599i, 600
- síntesis, 144
acetilcolinesterasa (AChE), 144
ácido acromélico, 149
ácido etacrínico, 311
ácido glutámico descarboxilasa (GAD), 156
ácido iboténico, 149
ácido retinoico, 557, 558, 560i
ácido valproico, 668
acodadura cefálica, 563, 564i
acodadura cervical, 563
acodadura pontina, 564i
acomodación, 251i
aconitina, 90
acromatopsia cerebral, 306
actina, localización, 6i, 585i
activación T1R, 396
acueducto cerebral, 564i
acúfenos, 328
acupuntura, 244
adaptación, 351, 379
- a la luz, 260, 276, 277, 279
adenililciclasa, 186
adenosina, trifosfato (ATP), 143i, 166
adicción, 146
- a drogas, 146
- a la heroína, 147
adrenalina (epinefrina)
- distribución encefálica, 163i
- estructura, 142i
- liberación, 524
- variedades, 152i
- vía biosintética, 161, 161i
Adrian, Edgar, 384, 744
afasia de Broca, 716, 717i
afasia de conducción, 716
afasia de expresión, 716
afasia motora, 716
afasia receptiva, 717
afasia sensitiva, 716
afasia de Wernicke, 716, 717i, 826
afasias, 710, Véanse también los tipos específicos
α-agatoxinas, 149
- degeneración macular, 265
- dominancia manual y, 725i
- edad/envejecimiento
- función encefálica y, 831i
- memoria y, 829
- percepción de olores, 373, 373i
- pérdida auditiva, 311
- requerimientos de sueño, 736
agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), 240
agnosias, 691
agrafias, 716
agrina, 599
Aguayo, Albert, 672, 674
Aiken, Alexander, 815
AINE, 240
ajedrez, memoria y, 816i
albinos, 586
alcoholismo, 496, 819
alga roja (*Digenea simplex*), 148
Allen, 800
almacenamiento de información, 814
alodinia, 242
Amanita muscaria, 148
ambliopía, 630
ametropía, 252
amígdala
- anatomía, 770, 770i
- aprendizaje asociativo, 775
- flujo sanguíneo, 779i
- función, 21, 771i
- juicios de confiabilidad y, 784i
- localización, 21, 768, 854i
- memoria no declarativa y, 828
- miedo y, 777
- neocorteza y, 776
amiloide-β, péptido (β-A4), 833
aminas biógenas, 141, 160
aminoácidos
- estructuras, 142i
- marcación radioisotópica, 625
- sustancias con sabor (umami), 392, 400i
4-aminopiridina (4-AP), 113, 114i
amnesia, 819, 819i, 823
- anterógrada, 820, 826, 826i
Amoore, John, 371
amplificación de señales, 180, 181i
amplitud, ondas sonoras, 309
ampollas, 347, 347i, 355, 355i
amputaciones, 666
análisis del comportamiento, 26
análisis genético, 494
Anamerta cocculus, 149
anandamida, 230
Anderson, Per, 649, 745
andrógenos, receptores, 795
anencefalia, 562
anfetaminas, 163, 759
aniridia, 567
anopsias, 292
anosmias, 373, 373i, 401, 402i
anterior, definición, 17
antibióticos, 311
- aminoglucósidos, 311
anticuerpo IN-1, 674
antidepresivos tricíclicos, 162
antihistamínicos, 165, 753i
apamina, 90
aparato de Golgi, 5i
Aplysia californica (babosa marina), 639, 640i, 641i, 642i
apnea, 757, 757i
- del sueño, 757, 757i
apolipoproteína E (ApoE), 833
apoptosis, 260, 573., *Véase también* muerte celular
apraxias, 689
- ocular, 691
aprendizaje
- asociativo, 775i
- definición, 811
- espacial, 819, 824i
- genética, 645
- lenguaje, 619, 623i
- no declarativo, 828
aprosodias, 728, 781
APV (2-amino-5-fosfono-valerato), 156
aracnoides, 852i
araña Joro, 149
araquidonilglicerol, 173i
arborización, dendrítica, 7, 190
arborizaciones terminales, 630i
arcos reflejos monosinápticos, 418
área de Broca, 715, 717i, 726i
área gris periacueductal, 234
área premotora, 443i
área temporal media, 302
área V4, 304, 304i
área de Wernicke, 342, 710i, 711i, 717i, 726i

área X, 484
áreas de Brodmann, 711i
- 1, 221, 664
- 17, 284
- 2, 220
- 3, 665
- 3a, 666
- 3b, 221
- 4, 410, 442
- 8, 507, 509i
- áreas citoarquitectónicas, 685
- VI, 284

áreas del cinturón, corteza auditiva, 337
áreas citoarquitectónicas, 682, 711i
áreas sensitivas primarias, 682i
áreas visuales extraestriadas, 303, 304i
Arecha catechu (betel), 149
arecolina, 148
Arnold, Arthur, 794
aromatasa, 792
arquicorteza, 685, 685i
- sistema olfatorio, 392

arreflexia, 430
arrestina, 262
arteria cerebelosa anteroinferior (AICA), 846, 847i
arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), 843, 846, 846i, 847i
arteria comunicante anterior, 847i
arteria oftálmica, 284i
arteria surcal, 846i
arterias basilares, 845, 846i, 847i
arterias bulbares, 845, 846i
arterias carótidas internas, 845, 847i
arterias cerebrales anteriores, 845, 847i
arterias cerebrales medias, 845, 847i
arterias cerebrales posteriores, 845, 847i
arterias circunferenciales cortas, 846
arterias comunicantes posteriores, 845, 847i
arterias espinales anteriores, 845, 846i
arterias espinales posteriores, 845
arterias lenticuloestriadas, 847i
arterias paramedianas, 846
arterias vertebrales, 845, 846i, 847i
asa de Meyer, 293
asas de retroalimentación negativa, 424, 424i
Aserinsky, Eugene, 739
asociatividad, 652
aspartato, estructura, 142i
aspirina, 240
asta lateral, médula espinal, 521
astrocitos, 9i, 670i, 851
ataxia, 843
- cerebelosa, 92, 469
- episódicas, 92
- óptica, 691

atención
- corteza parietal y, 696, 698i, 699i
- déficit, 687
- neuroanatomía, 689

atropina, 148
audición, 620
autismo, desarrollo, 567
aves, 617, 635, 813
axones
- complejidad dendrítica, 606
- conos de crecimiento, 583, 588i
- estructura, 7
- filopodios, 584
- flujo de corriente pasiva, 64i
- formación de sinapsis, 600
- función, 6i
- función en el SNC, 16
- histología, 5
- lamelipodios, 584
- pérdidas por membrana, 61
- posganglionares, 524
- trazados de células nerviosas, 3

B

babosa marina (*Aplysia californica*), 639, 640i, 641i, 642i
baclofeno, 149
bacterias *Clostridium*, 119
Balint, síndrome, 691
barbitúricos, 160
Bard, Phillip, 763
Barde, Yves, 611
Barnard, Eric, 82
barorreceptores, 541
barrera hematoencefálica, 846, 850, 850i
bastones (fotorreceptores), 263i, 264i, 267
- función, 260
- hiperpolarización, 738, 738i
- retinianos, 255
- ritmos circadianos y, 738i

batracotoxina, 90
Beecher, Henry, 243
Békésky, George von, 319
belladona, 148
Bellugi, Ursula, 729
benperidol, 162
Benzer, Seymour, 645, 742
benzodiazepinas, 160, 758
Berger, Hans, 744
β-toxinas, 90, 90i
betel (/f76/Areca catechu/ft1/), 148, 149i
Bialek, William, 331
bicuculina, 149
bigotes, 216, 216i, 452
binocularidad, 294
bisexualidad, 802
Bliss, 649
bomba de ATPasas, 95
bomba de ATPasas de iones sodio/potasio, 94
bomba de calcio, 187
bombas electrógenas, 95
bombas iónicas de sodio (Na+), 94
bombas de Na+/K+, 95, 97i, 98i
botones terminales, *véase* terminaciones presinápticas
brachium conjuntivum, *Véase* Pedúnculos cerebelosos superiores
brachium pontis, *Véase* pedúnculos cerebelosos medios
bradicinina, 239
Brain, W. R., 687
brazos, control neural, 437
Breedlove, Marc, 799
Brewster, David, 297
Brickner, R.M., 694
Brightman, Milton, 851i
Broca, Paul, 705, 711, 768
Brodmann, Korbini, 683, 685
bromodeoxiuridina (BrDu), 571
bronquios, control motor, 522i
Bucy, Paul, 771, 772
bulbo raquídeo
- corte transversal, 842i
- formación, 562
- función del SNC, 19
- localización, 840i, 841i
- localización de adrenalina, 164
- neuronas de la formación reticular, 438
- núcleos de nervios craneales, 840i
- percepción del dolor, 235i
- sistema mecanosensitivo, 218i
- sistema somatosensitivo y, 209i

bulbocavernoso, 798
bulbos olfatorios
- capa de células granulares, 675
- formación, 562, 563i
- función, 21, 384
- localización, 21, 385
- marcación de anticuerpos, 11i
- olfación y, 370i
- organización, 386i
- proyecciones centrales, 388
- tinción de Nissl, 10i

α-bungarotoxina, 145, 148
Bungarus multicintus (víbora bandeada), 148, 149i
Byne, William, 803

C

C/EBP, 643
Ca2+/calmodulina cinasa IV, 194, 194i
cabeza
- aceleración angular, 437
- control motor visceral, 522i
- rotaciones, 355
- sentido de posición, 345, 348i, 354i

cadherinas, 585, 588i, 589
cadmio, 117i
Caenorhabditis elegans, 380i, 381, 571, 590
calamar, 43i, 45, 45i, 54i
calcineurina, 193
calcio/calmodulina cinasa (CaMK) II, 190, 192i, 634, 653, 654i
calmodulina, 172, 187
cámara anterior, ojo, 249
cámara posterior, 249
cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea, 29

cAMP (monofosfato cíclico de adenosina), 85, 189
- vía del gusto, 190, 192i, 392

campos binoculares, 289
campos receptivos
- alrededores antagónicos, 279, 280i
- aspectos dinámicos, 214
- densidad de receptores y, 216
- de centro encendido y centro apagado, 272, 280i
- grillos, 211
- neurona, 24
- neuronas somatosensitivas, 213
- plasticidad, 807
- respuestas del centro, 280i
- retinianos, 271, 275

campos visuales
- binoculares, 289i
- colículo superior, 285i
- déficit, 292, 292i
- dimorfismo sexual, 806
- estructuras diana, 512i
- lateralización, 718i
- lóbulo parietal derecho y, 690i
- representación retinotópica, 288, 288i, 289i

canal PLCβ2, 396, 400i
canal reuniens, 346i
canal TRPM5, 396, 397i, 400i
canales del calcio
- ataxia episódica familiar tipo 2 y, 93
- ceguera nocturna, 92
- células ciliadas y, 351
- con puerta de voltaje, 83, 104
- fotorreceptores y, 257
- olfación y, 378
- receptores muscarínicos y, 539
- sensibles al voltaje, 258
- topología, 87i
- transducción de señales y, 328
- voltaje-dependientes, 119

canales catiónicos hiperpolarizados, 396
canales con puerta de cGMP, 85, 259i
canales HERG, 84i
canales iónicos
- activación por proteína-G, 185
- activados por Ach, 128
- activados por calor, 86
- activados por estiramiento, 86
- de cloruro, 87i, 133
- con puerta de ligando, 85, 136, 137i, 183i, *véase también* receptores ionotrópicos
- con puerta mecánica, 418
- con puerta de nucleótidos cíclicos, 83i
- con puerta de voltaje, 80, 83, 83i, 84i
- diversidad, 80
- efecto de los iones de tetraetilamonio, 56, 56i
- efecto de tetrayodotoxina, 55, 56i
- enfermedades relacionadas, 92
- estructura molecular, 86
- filtros de selectividad, 88, 130i
- función de los receptores gustativos y, 395
- gradientes iónicos y, 37
- inactivación, 80
- ovocitos de *Xenopus*, 82
- período refractario, 68
- poros, 88
- potenciales de acción y, 75
- propiedades, 77
- sensibles al ácido, 85, 396
- sensibles al voltaje, 77
- topología, 87i
- toxinas, 90

canales Kv1, 84i
canales Kv2, 84i
canales del potasio, 84i
- activados por calcio, 84i, 85
- ataxia episódica tipo 1 y, 93
- células ciliadas y, 351
- cierre, 538
- con puerta de voltaje, 84i
- convulsiones neonatales familiares benignas y, 93
- cristalografía de rayos X, 89i
- de 2 poros, 84i
- efecto de toxinas, 90
- estudios de pinzamiento en parche, 79, 80
- gen *weaver (wv)*, 495
- puerta, 91i
- receptores muscarínicos y, 539
- rectificación interior, 84i
- tetrodotoxina y, 56
- topología, 87i
- transducción de células ciliadas y, 325i

canales del sodio
- con puerta de voltaje, 81i
- efecto de toxinas, 90
- epilepsia generalizada con convulsiones febriles y, 93
- fotorreceptores y, 257
- función de los receptores del sodio y, 395
- genes, 83
- medición de corriente iónica, 78i
- tetrodotoxina y, 56
- topología, 86

Cannabis sativa, 175, 175i
Cannon, Walter, 518, 525, 761
canto de las aves, 612i, 619, 672, 788, 794, 813
capa de células granulosas, 675
capa molecular, 486, 487i
capas corticales, 623, 623i
capas germinativas, 553
capas magnocelulares, 300
capas parvocelulares, 300
capilares, barrera hematoencefálica, 850i
capsaicina, 229, 230, 230i
cápsula interna, 480, 855/
caracoles cónicos (especie *Conus*), 148
carbamazepina, 668
caribdotoxina, 90
carbonato de calcio, 348, 348i
CaRE (elemento de respuesta al calcio), 194
cartílago tiroides, 712i
cataplejía, 759
cataratas, 251, 631
catecol *O*-metiltransferasa (COMT), 163
catecolaminas
- biosíntesis, 161i
- características funcionales, 143i
- control motor visceral, 522i
- disfunción encefálica, 163i
- estructuras, 142i
- regulación de la tirosina hidroxilasa, 200i

β-catenina, 561, 590
caudado, 459, 463, 855i
caudal, definición, 17, 18i
cavidad nasal, 712i
células tectales, 594
cefaleas migrañosas, 92
ceguera para los colores, 270
ceguera nocturna, 92, 260
ceguera nocturna congénita, ligada al cromosoma X, 93
ceguera de río (oncoceriasis), 631
células alejadas, 295
células amacrinas, retinianas, 3i, 255
células de Betz, 443
células bipolares, retinianas, 3i, 255, 275
células cercanas, 296
células en cesta, 486
células ciliadas
- adaptación, 351
- anatomía, 324
- despolarización, 352i
- externas, 328.
- función, 311, 320, 324i
- inclinación, 323i
- internas, 328.
- lesiones ambientales, 316
- localización, 319i
- modulación, 351
- penachos, 348, 355i, 356i
- pérdida auditiva y, 311
- polarización, 350i
- transducción, 321
- transducción de señales, 322, 325i
- vestibulares, 346, 351

células complejas, 294
células corticales, 24i
células endoteliales capilares, 850
células estrelladas, 487
células ganglionares, 255, 283, 285i, 595i, 606
- centro "encendido"-"apagado", 272, 280i
- M, 300, 301
- P, 300, 301
- retinianas, 285i
  - regeneración, 675, 675i
- sensores de ritmos circadianos, 738:

células gliales, 590
células de Golgi, 486

células granulares, 486, 487i
células gustativas, 389, 396i
células horizontales, retinianas, 255, 279, 280i
células de la línea germinativa, 790
células de lugar, 649
células madre
- embrionarias, 556
- neurales, 555, 676
- potenciales, 556
- somáticas, 556
células de Mauthner, 364, 365
células microgliales, 9
células mitrales, 385
células nerviosas, *véase* neuronas
células oligodendrogliales, 556
células piramidales, 11i, 25i, 389, 443
células precursoras neurales, 555
células de Purkinje, 3i
- actividad, 487i
- cerebelosas, 486
- depresión a largo plazo, 197, 661, 662, 663i
- señalización del calcio, 32
- tinción del Nissl, 11i
- transducción de señales, 200
- vías cerebelosas, 487i
células reticulares, 464
células de Schwann, 10, 16, 590
- recuperación neural y, 671, 675
células simples, 294
centro de la mirada frontal (área 8 de Brodmann), 507, 509i, 512i
centro de la mirada horizontal, 506
centro de la mirada vertical, 506
centro-alrededor, 272, 280i
Centruroides sculpturatus (escorpión), 90
cercos, grillos, 211
cerebelo
- análisis genético de la función, 494
- circuitos internos, 485, 487i, 489
- componentes, 481
- depresión a largo plazo, 661, 662, 663i
- estructuras diana de las aferencias, 485i
- formación, 562, 563i
- función en el SNC, 19
- lesiones, 493
- localización, 20i, 837
- mapas somatotópicos, 484, 484i
- memoria no declarativa y, 828
- modulación del movimiento, 479
- organización, 479, 480i
- proyecciones desde, 483
- proyecciones hacia, 483, 483i
- sistemas motores y, 410
cerebro
- aferencias, 482i
- localización, 18i
- percepción del dolor, 235i
- sistema somatosensitivo y, 209i
- vía de los ganglios basales, 460i
- vía mecanosensitiva, 218i
cerebrocerebelo, 479, 480i
cGMP (monofosfato cíclico de guanosina), 189., *Véase también* Proteínas G
Cheney, Dorothy, 715
chimpancés, 693, 705i
Chlamydia trachomatis, 631
Chomsky, Noam, 718
Chondodendrom tomentosum, 148
ciclo celular, neuroepitelio, 573i
ciclo glutamato-glutamina, 151
ciclos descanso-actividad, 736
ciclos sueño-vigilia, 739, 749, 752i, 753i
cilios olfatorios, 375
cinasas reguladas por señales extracelulares. *Véase* proteincinasas activadas por mitógenos
circuitos inhibidores, 465, 467i
circuitos neurales, 12
circuitos retinianos, 271, 280i
circulación anterior, 845
circulación posterior, 846
circunvolución cingular, 768
circunvolución dentada, 675
circunvolución parahipocámpica, 768
circunvolución poscentral, 221i
circunvolución precentral, 20i
circunvolución temporal superior, 338i
circunvoluciones, 19, 20i, 219i, 338i, 675, 768
citoesqueleto, 4, 6
- actina, 584
citoesqueleto de actina, 584
CL1, liberación de neurotransmisores y, 125
clatrina, 123
clonación, genes, 742
clonus, 455
clordiazepóxido (Librium), 162
clorpromazina, 162
cloruro de litio (LiCl), gusto, 394
cocaína, 146, 161
cóclea
- anatomía, 319
- función, 315
- implantes, 316, 319i
- localización, 346i
- ondas viajeras, 320i
- proyecciones del tronco del encéfalo, 331
codificación espacial, 383
codificación de línea marcada
- auditiva, 329
- sistema gustativo, 398, 399
codificación neural, sistema gustativo, 397, 400i
codificación olfatoria, 382, 384i
codificación temporal, 383, 384i
Cohen, Stanley, 607
cola de caballo, 18i
colágenos, 589
Cole, Kenneth, 52
colesterol, 792i
colículo inferior, 314, 332i, 336, 837, 841i
colículo superior, 287
- aferencias visuales, 509i
- integración sensitivomotora, 509
- localización, 837, 841/, 842/
- movimientos oculares y, 506
- movimientos oculares sacádicos, 468
- neuronas motoras superiores, 433
- transformación sensitivomotora, 508/
- vía de ganglios basales, 465i
- vías de neuronas motoras superiores, 434
colina acetiltransferasa (CAT), 144
colorantes fluorescentes, 11i
columna dorsal, 217
columna intermediolateral, 524
columnas de dominancia ocular, 295, 300i, 623, 624i
comadrejas, 705i
comisura anterior, 534i, 855i
comisuras, SNC, 17
complejo geniculado medial, 337
complejo nuclear vestibular, 433
complejo olivar superior, 314
complejo trigeminal del tronco del encéfalo, 220
complejo ventral posterior del tálamo, 220
comportamientos de cortejo, 788
comportamientos de crianza, 799
comportamientos innatos, 617
comportamientos instintivos, 617
comportamientos motores, 763
comportamientos sociales, 782
comunicación
- animal, 714
- contexto y, 718i
- lenguaje por signos, 728
- símbolos y, 710
- teorías, 3
- tono emocional, 729
concha, 314, 314i
conciencia, 750
conductancia de membrana, 57, 58i
conductancias, despolarización y, 57, 58i
conducto auditivo, 314, 319i
conducto auditivo externo, 315i
conducto central, 554i
conducto de Corti, 319i
conductos de Müller, 790, 791
conductos semicirculares, 345
- función, 356
- información sensitiva, 437
- localización, 346i
- organización funcional, 356i
- sensación de aceleración, 356
conductos de Wolff, 791
conexiones corticorticales, 685
conexiones de los extremos, 322
conexiones interhemisféricas, 686
confiabilidad, juicio, 784i
conos (fotorreceptores)
- distribución, 266
- especialización funcional, 262
- estructura, 263i
- hiperpolarización, 738, 738i
- pigmentos, 268

- registros intracelulares, 258i
- retinianos, 255
- ritmos circadianos, 738i
- visión de colores, 268

conos axónicos, 6i
conos de crecimiento, 583, 588i, 674
- estructura, 585i
- semaforinas, 593i

conotoxinas, 148
consolidación, 814
constancia de color, 269, 269i
contexto, comunicación y, 718, 718i
contracciones espontáneas, 430
contracciones vaginales, 546
contraste de color, 269, 269i
control motor, 409
control postural
- centros de control motor, 433, 437
- lesión cerebelosa y, 493
- mantenimiento anticipatorio, 440, 441i
- sistema vestibular y, 357

Conus, especie (caracoles cónicos), 149
convergencia, 605
convulsiones neonatales familiares benignas, 93
coordinación
- control hipotalámico, 533
- lesiones cerebelosas y, 496
- locomoción, 422, 425, 430
- movimientos, 437

copas ópticas, 563
corazón
- control motor visceral, 522i
- marcapasos, 542
- patrones de dolor referido, 233i
- regulación autónoma, 541, 542i
- regulación parasimpática, 525
- sistema nervioso visceral y, 519

cordina, 561
cordones posteriores, 217
córnea, 249, 251
coroides, 249
corpúsculos gustativos, 389, 390i, 393i, 394
corpúsculos de Meissner, 206, 206i, 209, 210i
corpúsculos de Pacini, 34, 34i, 208i, 209, 209i
corpúsculos de Ruffini, 209, 209i
corrientes externas tardías, 55
corrientes interiores tempranas, 54, 55i
corrientes iónicas, 53
corrientes macroscópicas, 78, 128
corrientes magnocelulares, 300i, 301
corrientes microscópicas, 78
corrientes parvocelulares, 300i, 301
corrientes de placa terminal (CPT), 128, 129i, 131i
corrientes postsinápticas, 132
corte, 17, 18i
- axiales (horizontales), definición, 17, 18i
- coronales (frontales), definición, 17, 18i
- longitudinales, 17, 19
- mediosagitales, 17, 18i
- parasagitales, 17, 18i
- sagitales, 17, 18i

corteza, 364
corteza de asociación sensitiva, 828
corteza auditiva, 337
corteza auditiva primaria (AI), 337
corteza cerebral
- áreas del lenguaje, 726i
- áreas motoras, 443i
- capas, 570
- enfermedad de Alzheimer, 832
- formación, 562
- localización, 854i
- plasticidad, 664, 667i

corteza cingular, 235i, 238
corteza estriada
- localización, 285i
- mezcla de vías, 291
- organización columnar, 296, 299i, 300
- organización funcional, 293
- organización visuoóptica, 290i
- radiación óptica, 291i

corteza frontal, 701, 702i, 827
corteza motora, 434, 436i, 685, 685i
corteza motora primaria, 710i
- localización, 443, 443i, 481i
- organización funcional, 445
- organización topográfica, 450

corteza parietal, 696, 698i, 699i
corteza parietal derecha, 690i
corteza piriforme, 369, 370i, 389, 685i
corteza prefrontal, 807, 828
corteza prefrontal medial, 771
corteza prefrontal orbitaria, 771
corteza premotora, 449
corteza premotora lateral, 410, 449
corteza premotora medial, 410, 453
corteza somatosensitiva, 22i
- áreas corticales, 666
- caracterización, 220
- durante la lactancia, 808i
- localización, 21, 210i
- primaria, 218, 710
- rata, 11i
- representaciones de orden superior, 224

corteza temporal, 698, 699i
corteza visual, 302, 685, 685i, 828i
corteza visual primaria, 284, 294i
cortezas de asociación, 681
- anatomía, 681, 682i, 687
- características específicas, 684
- conectividad, 687i
- déficit de planificación, 693
- lesiones, 687

cotransmisores, definición, 106
cotransmisores de molécula pequeña, 121i
CRE (elementos de respuesta al cAMP), 194
CREB (proteína fijadora de elemento de respuesta al cAMP), 195, 195i, 634, 635i, 643, 664
crecimiento después de lesión, 667
cresta neural, 555, 555i, 578, 578i
crestas, 355
crisis epilépticas, 445, 668, 669i
cristalino, ocular, 251
cristalografía de rayos X, 88
cromosoma X, 567
cromosomas Y, 794
cuadrantopsia homónima, 292
cuarto ventrículo
- formación, 563i
- función en el SNC, 19
- localización, 480, 841i, 842i, 853

cuello, 437, 522i
cuerdas vocales, 712, 712i
cuerpo calloso, 669, 855i
cuerpo carotídeo, 542i
cuerpo ciliar, 249
cuerpo estriado, 459, 460
cuerpo restiforme, *véase* pedúnculos cerebelosos inferiores
cuerpos celulares, 5i, 11i
cuerpos de hongos, 384
cuerpos mamilares, 534i, 769, 840i, 855i
cultura, gusto y, 389
cúpula, 355
curare, 148
Curran, Thom, 495
Curtis, David, 156
curvas de modulación
- células ciliadas vestibulares, 351
- nervio auditivo, 329, 330i
- neuronas motoras superiores, 451i

D

Damasio, Antonio, 783
Damasio, Hanna, 728
Darwin, Charles, 763
DAT, 161
DCC, 591
de Nó, Rafael Lorente, 227
decusación, definición, 219, 586
decusación piramidal, 436i
defectos de refracción, 252
deficiencia de ácido fólico, 563
deficiencia de tiamina, 820
degeneración espinocerebelosa, 92
degeneración espongiforme, 490
degeneración macular relacionada con la edad, 265
delfines, 311, 735, 735i
demencias, 832
Dempsey, Edward, 744
dendritas
- arborización, 7, 190, 611i
- efecto de las hormonas, 798i
- estrógenos y, 797i
- histología, 5i
- neuronales, 607, 607i
- trazados de células nerviosas, 3i

dendrotoxina, 90
depresión, 779

depresión a largo plazo, 197, 648, 656, 663i
depresión maníaca, 779
depresión sináptica, 642
dermatomas, 23, 219i
desensibilización, 229
despolarización
- conductancias y, 57, 58i
- corrientes iónicas y, 53, 54i
- liberación de neurotransmisores, 107
- membrana, 36

detectores de coincidencias, 334
detención glótica, 712
deuda de sueño, 733
deuteranopia, 270
DeVries, Geert, 794
diabetes y percepción de olores, 373
diacilglicerol (DAG), 188i, 189
Diamond, Milton, 793
diapasones, 310, 310i
diazepam (Valium), 160, 162
dicromacia, 270
dieldrin, 149
diencéfalo, 19, 481i, 563, 564i
Digenea simplex (alga roja), 148
dihidrotestosterona, 794i
dihidroxifenilalanina (DOPA), 161i
Dilantin® (fenitoína), 668
dimorfismo sexual
- comportamientos, 787
- encéfalo, 803i
- INAH, 803
- influencia hormonal, 791
- olfación y, 376
- percepción de olores y, 373
- sistema nervioso central, 798

dinamina, 123
dinorfinas, 246
disartria, 716
disco óptico, 283, 284i
discos de Merkel, 209, 209i
discriminación mecanosensitiva, 210
discriminación táctil, 218
disdiadococinesia, 496
divergencia, 605
diversidad celular, 575i
división nerviosa autónoma, 16., *Véase también* Sistema nervioso visceral
división motora somática, 16
división motora visceral, 16, 17, 762
división nasal, 289
división parasimpática, 17, 520i, 523i, 762
división simpática
- despertar emocional y, 761
- sistema motor visceral, 521i, 522i
- sistema nervioso autónomo, 17

divisiones inferiores, 289
divisiones superiores, campos visuales, 289
divisiones temporales, 289
DNA
- marcación, 571
- pasos de la transcripción, 194i
- regiones promotoras, 193

contrina neuronal, 4
dolor, 227
- aspecto afectivo-motivacional, 234, 235i
- control de percepción, 243
- daño tisular y, 239i
- efectos placebo, 243
- fantasma, 240
- modulación, 244
- neuropático, 242
- percepción, 228, 229i
- referido, 233
- sensibilización, 238
- sistemas descendentes, 244, 245i
- teoría de la puerta, 246
- vía cordonal posterior, 236
- vías, 22, 22i
- vías centrales, 231, 232i
- visceral, 236, 237i

dolor segundo, 228, 229i
dominancia manual, 725
dominancia manual derecha, 725
dominancia manual izquierda, 724
dominancia ocular, 299, 623, 633, 633i
domoato, 149
DOPA descarboxilasa, 161
dopamina
- distribución encefálica, 163i
- estructura, 142i
- función, 150, 161i
- receptores, 147
- síntesis, 161, 161i
- variedades, 152i
- vías efectoras, 186i

dopamina-β-hidroxilasa, 164
dorsal, definición, 17, 18i
Down, síndrome, 569
Downer, John, 772
drogas, sueño y, 758
Drosophila melanogaster (moscas de la fruta)
- aprendizaje, 645
- aprendizaje olfatorio, 645i
- crecimiento axónico, 587, 591
- desarrollo de los ojos, 576i
- gen *wingless*, 566i
- gen *bicoid (bd)*, 566i
- gen *DSCAM*, 598, 598i
- gen *hairy (h)*, 566i
- gen *krüppel (kr)*, 566i
- gen *per*, 740
- genes homeóticos, 565
- homólogo del gen *wingless*, 560
- memoria, 645
- mutación *rutabaga*, 645i
- mutación *amnesiac*, 645
- mutación *dance*, 645i
- plan corporal, 564, 565
- receptores de sustancias odoríferas, 379
- secuencia de la expresión genética, 566i
- tamaño del genoma, 2i

Duchenne de Boulogne, G.B., 764
duramadre, 851, 852i

E

ecolocalización, 338
ectodermo, 553, 554i
ecuación de Goldman, 41
ecuación de Nernst, 39
edema de papila, 283
efectos placebo, 243
efrina-A5, 596
efrinas, 588, 595i
Ehrlich, Paul, 850
ejes, terminología del sistema nervioso, 17, 18i
electroencefalografía, 744
electroencefalogramas (EEG)
- crisis epiléptica, 669i
- de sueño, 740, 740i
- delfín, 735i
- descarga de neuronas talamocorticales, 755i
- formas de las ondas, 744i

electromiografía, 451i
elementos postsinápticos, 102, 107
elementos presinápticos, 102
elementos prosódicos, 728
elementos de respuesta al cAMP (CRE), 194
elementos de respuesta a hormonas, 795
embriología, 854i
- desarrollo encefálico, 553, 563i
- desarrollo ocular, 255i
- diversidad celular y, 575i
- neurulación, 554i
- sexo fenotípico, 790i

embriones de pollo
emetropía, 252
eminencias ganglionares, 563
emociones, 761
- actividad onírica y, 743
- asimetría hemisférica, 782
- cambios fisiológicos, 761
- comportamientos sociales y, 782
- conciencia, 781i
- expresiones faciales, 764
- integración de los comportamientos, 763
- lateralización cortical, 781
- procesamiento, 729
- sistemas neurales para la expresión, 767i

encefalinas, 246
encefalitis de Rasmussen, 668
encéfalo
- anatomía, 19
- aprendizaje y, 828
- arterias principales, 847i
- desarrollo, 563i
- desarrollo alterado, 569
- desarrollo en fase temprana, 553
- diferencias entre los hemisferios, 721
- dimorfismo sexual, 803i
- dimorfismos, 806
- distribución de catecolaminas, 163i
- edad/envejecimiento y, 830i
- eje longitudinal, 18i

- estructuras modulares, 225i
- formación de memorias declarativas, 820, 821i
- formación de subdivisiones, 563
- función del SNC, 15
- gato, 763i
- generación de neuronas, 672
- imágenes funcionales, 28, 341i
- irrigación, 845
- kindling, 668
- localización del lenguaje, 710i
- mamíferos, 225i
- marihuana y, 175
- memoria y, 824
- modificación por la experiencia, 617
- neuronas sensibles al estradiol, 796i
- niveles de glucógeno, 734
- organización somatotópica, 24i
- producción de nuevas células nerviosas, 674
- representación de los sonidos, 340
- simios superiores, 717i
- sueño REM, 733
- tamaño e inteligencia, 705

encefalitis alérgica experimental, 73
encefalopatía espongiforme transmisible, 490
endocannabinoides, 171, 172, 173i
endocitosis, definición, 114
endodermo, 553, 554i
endolinfa, 327, 327i, 346i
endorfinas, 246
enfermedad de Alzheimer, 373, 556, 820, 832, 832i
enfermedad de Huntington, 466, 469, 471, 471i, 473, 556
enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, 490
enfermedad de Lou Gehrig, 429
enfermedad de Parkinson, 161, 471, 471i, 474i, 556
enfermedades autoinmunes, 668
enfermedades de los canales, 92
enfermedades por priones, 490
engramas, 814, 830
enoftalmía, 537i
ensanchamiento cervical, 18i
ensanchamiento lumbar, 18i
EphB1, 586
epilepsia, 578, 668
epilepsia generalizada con convulsiones febriles, 93
epilepsia mioclónica juvenil, 668
epitelio olfatorio, 369, 370i, 375, 375i
epitelio pigmentario retiniano, 254
equilibrio, sistema vestibular, 360, 437
equilibrios electroquímicos, 37, 40
erección clitorideana, 546
erección peniana, 546
erizo sónico (sonic hedgehog, shh), 560, 560i
esclerosis lateral amiotrófica (ELA), 429, 429i
esclerosis múltiple (EM), 71, 72
esclerótica, 249
escopolamina, 148
escorpiones, 90
escotomas, *véase* manchas ciegas
escotomas, 292
escritura, dominancia manual y, 725i
esófago, 712i
espasticidad, 455
especialización postsináptica, 190
espectro audible, mamíferos, 310
espina bífida, 562
espinas dendríticas, 656
espinocerebelo, 481i
esquizofrenia, 162, 373, 477
estadios del sueño, 740
estereocilios
- anatomía, 324
- conexiones de los extremos, 322
- función, 322, 326i
- función de células ciliadas y, 347
- localización, 319i
- pérdida auditiva y, 311

estereograma de puntos aleatorios, 297, 297/
esteroides, 182
esteropsia, 295, 295i
estimulación encefálica profunda, 244
estímulos somatosensitivos, 774i
estímulos, calidad, 208, 212
estómago, 523i
estrabismo, 296, 630
estrabismo con ojos cruzados (esotropía), 630
estradiol, 792, 792i
estría terminal, 805
estría vascular, 327
estrías mielínicas, 290i
estribo, 317
estricnina, 149
estríola, 348
estrógenos, 797i
estropía (ojos cruzados), 630
etanol, 371
Etcoff, N.L., 691
Evarts, Ed, 448
excitocidad, 158
exocitosis, 116, 326
exones, transcripción, 2
exotropía, 630
experiencia, modificación encefálica y, 617
expresión genética, 558, 566i
extorsión, definición, 250
extremidades fantasmas, 212, 240
extremidades inferiores, 522i
extremidade superiores, 522i

F

facilitación posespiga, 451i
facilitación sináptica, 646
factor de células madre, 578i
factor de crecimiento fibroblástico (FGF), familia, 559, 560i, 578i
factor de crecimiento nervioso (NGF), 197, 197i, 239, 578i, 593i
- crecimiento de neuritas, 610i
- identificación, 607
- interacciones tróficas, 605
- proliferación de neuritas y, 608, 608i, 609i

factor de crecimiento plaquetario, 557
factor de crecimiento transformador (TGF), familia, 560, 560i
factor determinante testicular (TDF), 790
factor inductor leucocitario, 578i
factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF), 610
factor neurotrófico ciliar, 578
factores neurotróficos, 601, 670i
factores de transcripción, 193, 559, 568i
factores de transcripción en dedos de cinc, 587
familia delta, 571
familia notch, 571
familia Wnt, 560, 560i, 569
faradización, 764
faringe nasal, 712i
faringe oral, 712i
fascículo longitudinal medial, 359, 506
fase de crecimiento, 48
fase de exceso, 48
fase de hiperpolarización, 48, 59
fase, sonido, 309
fatigabilidad de las unidades motoras, 414i
Fatt, Paul, 111
feminización testicular, 789
feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, 164
feniltiocarbamida (PTC), 392
fenitoína (Dilantin), 668
fenobarbital, 668
fentanilo, 170
feromonas, 374, 376
α-fetoproteína, 792
fibras en bolsa nuclear, 217, 217i
fibras en cadena nuclear, 217, 217i
fibras musculares intrafusales, 217, 217i
fibras musgosas, 486, 487i
fibras del nervio auditivo
- cronometrado, 329
- función, 311
- localización, 319i
- modulación, 329
- propiedades de respuesta, 330i

fibras paralelas, 198, 486, 487i
fibras pontinas transversas, 482
fibras trepadoras, 486, 486i, 662
fibras de la zónula, 253
fibronectina, 589
Field, Pauline, 797
β-filantotoxina, 149
filopodios, 584, 585
filtros de selectividad, 88, 89i
Fisher, C. Miller, 849
fisura lateral, 564i

fisura de Silvio, 20i
flóculo, 480i, 481
Florey, Ernst, 156
flujo pasivo de corriente, 61, 63, 65
flujo sanguíneo, imágenes de la TEP, 28
fluoxetina (Prozac®), 162
folias, localización, 480i
fonemas, 713
foramen interventricular, 853
foramen de Monro, 853, 854i
Forger, Nancy, 799
formación reticular
- anatomía, 439, 439i
- centros de la mirada, 506
- centros motores viscerales, 531
- estructuras diana hipotalámicas, 763
- función, 433, 437
- localización, 436, 440i
- percepción del dolor, 235i, 238, 244
- proyecciones, 686
- proyecciones medulares, 434
formación reticular paramediana, 749
formación reticular pontina, 749
formación reticular pontina paramediana, 506, 512i
formantes, 712
formas de las ondas, sonido, 309
fórnix, 769, 855i
fosa craneal media, 852i
fosas craneales, 851
fosfatidiletanolamina, 173i
fosfatidilinositol, 173i
fosfato de piridoxilo, 156
fosfodiesterasas, 260
fosfolipasa C (PLC), 186, 197, 197i
- sistema gustativo, 395, 400i
fosita, primitiva, 553
fotoentrenamiento, 737
fotopigmentos, 255
fotorreceptores, 255, 261., *Véase también* conos; bastones
- de centro encendido y centro apagado, 272, 279i, 280i
- ritmos circadianos y, 737, 738i
fototransducción, 257
fóvea, 266, 267i, 284i
foveación, 499
fovéola, 267
frecuencia del sonido, 309
frecuencias, ecolocalización, 338
Freeman, Walter, 695
Freud, Sigmund, 743
Frisch, Karl von, 693
Fritsch, G. Theodor, 445
fuerza muscular, 414
función cardiovascular, 539, 542i
función cognitiva
- definición, 681
- dimorfismos encefálicos, 806
- envejecimiento y, 830
- sueño y, 735
función del sistema motor, 15
cortezas, función del SNP, 15
funciones de planificación, 700

G

GABA
- características funcionales, 156
- estructura, 157i
- fotorrecepción, 280, 281
- metabolismo, 157i
- potenciales postsinápticos y, 133
- respuesta inhibidora, 159i
- subunidades, 151i
- tipos de receptores, 156
- tratamiento para la epilepsia, 669
- variedades, 152i
GABA transaminasa, 159
Gage, Phineas, 693
Gajdusek, Carlton, 490
Galton, Francis, 705
ganglio ciliar, 285i
ganglio estomatogástrico, 426
ganglio geniculado, 568i
ganglio petroso, 568i
ganglio de Scarpa, 360, 568i
ganglio sensitivo, 555
ganglios autónomos, 17, 518i
ganglios basales
- asas, 476
- circuitos, 467, 471
- componentes motores, 411, 460i
- formación, 562
- funciones, 21, 459, 476, 476i, 828
- localización, 21, 854i
- organización de aferencias, 461i
- porciones ventrales, 771
- proyecciones desde, 464
- proyecciones hacia, 459
- vía de desinhibición, 470i
ganglios espirales, 568i
ganglios en miniatura, 264, 267
ganglios del nervio vestibular, 360
ganglios nodosos, 568i
ganglios parasimpáticos, 526i
ganglios prevertebrales, 524
ganglios de la raíz dorsal
- axones, 218
- dermatomas, 219i
- descripción, 12
- neuronas sensitivas viscerales, 529
- sistema somatosensitivo y, 21, 22i, 209i
- vías, 23
ganglios de relevo intermedio, 465i
ganglios sensitivos craneales, 19
ganglios simpáticos, 524
ganglios trigeminales, 218i, 234
ganglios yugulares, 568i
ganglios, función en SNP, 16
ganglios, nervios craneales, 12
GAP (proteínas activdoras de GTPasa), 186
Gardener, Howard, 717
gas Sarín, 144
Gaskell, Walter, 518, 527
gastrulación, 553
gatos
- comportamiento emocional, 763
- corteza visual, 627, 627i
- dominancia ocular, 633i
- encéfalo, 763i
- tamaño del encéfalo, 705i
Gazzaniga, Michael, 719
gen *ABCR*, 265
gen *APP*, 832
gen *BDNF*, 195
gen *bicoid (bcd)*, 566i
gen *c-fos*, 195
gen *Cryptochrome (Cry)*, 743
gen *db*, 540
gen *DSCAM*, 598, 598i
gen *ghrelin*, 540
gen *hairy (h)*, 566i
gen *krx20*, 568i
gen *krüpple (kr)*, 566i
gen *ob*, 540
gen *period (gen)*, 742
gen del receptor de la orexina-2 (*Orx2*), 759
gen *sevenless (sev)*, 576i
gen *Sry*, 790
gen *Unc-6*, 591
gen *weaver (wv)*, 494, 494i, 495, 495i
gen *wingless (wg)*, 566i
generadores de patrones centrales, 426, 426i, 427
genes
- clonación, 742
- componentes, 1
- diversidad de canales iónicos y, 80
- transcripción, 643
genes *bHLH*, 571
genes de homeobox., *Véase* genes homeóticos
genes homeóticos, 565
genes *Hox*, 559, 565, 566i, 568
genes *MCR4*, 540
genes *Pax3*, 569
genes *Pax6*, 569
genes *presenilin*, 833
genes de respuesta retardada, 196
genes *SCN*, 83
genes tempranos inmediatos, 194, 196
genitales, 789
genomas, 2i
Geschwind, Norman, 717, 722
glándulas de Bowman, 375
glándulas lagrimales, 522i
glándulas parótidas, 523i
glándulas pineales, 738
glándulas sublinguales, 522i
glándulas submandibulares, 522i
glándulas suprarrenales, 522i
glándulas, despertar emocional y, 761
glaucoma, 250
glía. *Véase* neuroglia
glía radial, 577, 577i
glicina, 143i, 151i, 155, 157i

globo pálido
- células eferentes, 464
- división interna, 464
- enfermedad de Huntington y, 473
- localización, 854i
- segmento externo, 467
- vía de los ganglios basales, 464, 464i

glomérulos, 385, 388i
glucocorticoides, 578i
glucógeno, 734
glutamato
- características funcionales, 150, 154, 156
- estructura, 142i
- fotorreceptores, 279
- potenciación a largo plazo, 654
- sinapsis silenciosas y, 660
- síntesis, 150, 154i
- vías efectoras, 186i

glutamato monosódico, 392
glutaminasa, 150
Goldgaber, De, 832
Goldmann, Edwin, 850
Golgi, Camillo, 4
Gorski, Roger, 797, 800
gramática, 705, 710
Graybiel, Ann, 462
Greig, síndrome de cefalopolisindactilia, 567
grillos, 211, 384
guanililciclasa, 174, 186
Gurdon, John, 82
gustducina, 397
gusto ácido, 391
gusto dulce, 391, 400i
gusto salado, 391

H

habituación, 641
Hagoun, H., 439
Hall, Jeffrey, 742
haloperidol, 162
Hamburger, Victor, 605
Hanig, Deiter, 392
háptico, 218
Harlow, Harry, 618
Harris, Bill, 645
Harrison, Ross G., 583
Hauser, Marc, 715
Hebb, D.O., 631
helicotrema, 318
hemianopsia bitemporal, 293
hemianopsia heterónima, 293
hemianopsia homónima, 292
hemibalismo, 471, 474
hemisferios cerebrales, 19
hemisferios, diferencias, 718
hendidura, función, 592i, 593
hendidura sináptica, 7, 104, 105i, 161
Henneman, Elwood, 414
Hess, Walter, 749, 763
heterosexualidad, 804
Heuser, John, 112, 114
hidrocefalia, 567, 853
- ligada al cromosoma X, 590

γ-hidroxibutirato, 159
5-hidroxitriptamina, *véase* serotonina (5-HT)
5-hidroxitriptofano, 166i
Hikosaka, Okihide, 466
hiperacusia, 318
hiperalgesia, 239
hipercretina, 753
hiperopía, 252, 252i
hiperplasia suprarrenal congénita, 789
hiperpolarización, 35, 59, 257, 326
hipersomnia, 758
hipertonía, 455
hipocampo, 648, 769
- aprendizaje espacial, 819, 824i
- circunvolución dentada, 675
- formación, 562
- formación de memorias y, 820
- localización, 21, 854i
- mecanismos de depresión a largo plazo, 659i
- memoria declarativa y, 822, 824, 827i
- roedores, 649i

hipófisis anterior, 533i
hipotálamo
- comportamientos sexuales y, 546, 802i
- control motor visceral, 533
- cortes, 534i
- formación, 562
- función, 21
- localización, 21, 285i
- núcleo supraquiasmático, 287
- organización, 801i
- percepción del dolor y, 238
- red autónoma central, 535

hipotensión ortostática, 543
hipótesis de la línea marcada, 399
hipótesis de la quimioafinidad, 594
hipotonía, 455
His, Wilhelm, 577
histaminas, 754
- características funcionales, 165
- distribución encefálica, 165i
- estructura, 142i
- síntesis, 166i
- vía biosintética, 161

histidina, 166i
Hitzig, Eduard, 445
Hobson, Allan, 746
Hodgkin, Alan, 44
Hofman, Michel, 803
holoprosencefalia, 562
hombres
- función cognitiva, 806
- función sexual, 547
- sexo fenotípico, 790

homeostasis, sueño y, 736
homosexualidad, 802, 804i
homúnculo, 223
hormona de crecimiento, 734i
hormona tiroidea (TH), 196
hormona α-melanocitosecretante, 540
hormonas, 373, 792, 807, *véase también:* hormonas específicas
hormonas antidiuréticas (ADH; vasopresina), 739
hormonas esteroides, 182
hormonas sexuales
- acciones, 794
- circuito neural y, 794
- síntesis, 794

Horner, síndrome, 537, 537i
Hubel, David, 225, 293, 623
Hudspeth, A.J., 321
huesecillos, función, 317
humor acuoso, 249
humor vítreo, 250
Huntington, George, 469
husos musculares
- anatomía, 217i
- características, 209i
- propiocepción, 217
- reflejos de estiramiento y, 419, 419i
- regulación refleja, 423i

husos del sueño, 740, 755i
Huxley, 53

I

ibuprofeno, 240
identidad de sexo, 802
ilusiones ópticas, 273i
imágenes encefálicas, 25, 27
imágenes ópticas, 302i
imidazolamina, 142i
impedancia, definición, 315
imprimación, períodos críticos, 619, 814
inactivación, 57, 80
incisura preoccipital, 20i
Inderol (propranolol), 164
indolamina, 142i
inervación polineuronal, 602
inervación recíproca, 418
inferior, definición posicional, 17, 18i
inflamación, 239i
inhibición mülleriana, síndrome, 790
inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), 239, 240
inhibidores de la monoaminooxidasa, 162
injertos nerviosos, 671, 675
insectos, 384, 384i
insensibilidad a los andrógenos, sidrome, 789
insomnio, 736, 757
insomnio familiar fatal, 736
ínsula, 235i, 238
integración sensitiva, 499
integrinas, 182, 585, 587
inteligencia, tamaño encefálico y, 705
intensidad, 309
intensidad de la luz, percepción, 273
interacciones celulares, 572, 576i, 584
interacciones madre-hijo, 374

interacciones tróficas, 601
- base molecular, 605

intercambiadores iónicos, 94
intrercambiadores Na+/Ca2+, 189
intercambiadores Na+/K+, 95
intercambiadores sodio/calcio, 189
intercambiadores sodio/hidrógeno, 95
interneuronas
- función, 12
- generación en adultos, 672
- liberación de serotonina, 642
- longitud del axón, 6i
- movimientos oculares y, 506
- registrosi intracelulares, 15i

intersexualidad, 792
intestino, 521, 528i
intorsión, definición, 250
intrones, localización, 2
invertebrados, 639
iones calcio (Ca2+), 634
- activación de CREB y, 636
- canales del potasio activados por, 83
- fijación al receptor NMDA, 154
- liberación de neurotransmisores y, 117
- mecanismos de depresión a largo plazo, 659i
- plasticidad dependiente de la actividad y, 634
- potenciación a largo plazo, 653, 653i, 654i
- segundos mensajeros, 184, 186, 188i, 643
- señalización, 32, 654i

iones magnesio, 154, 652, 653i
iones potasio, 42, 55, 57
iones sodio
- conductancias, 57
- corrientes interiores tempranas, 55i
- permeabilidad de membrana y, 51
- potenciales de acción y, 47, 53

iones de tetraetilamonio, 56, 56i
IP3, *véase* trifosfato de inositol
ipratropio, 150
iris, caracterización, 249
irrigación
- encéfalo, 845
- función sexual y, 546
- lesión traumática y, 667
- médula espinal, 845

isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico), 558
isquemia, 848
Ito, Masao, 661

J

Jackson, John Hughlings, 445
James, William, 762
jirafas, 735
Johnson, Samuel, 718, 718i
jorotoxina, 149
Julesz, Bela, 297

K

Kaas, Jon, 666
kainato, 653
Kalman, síndrome, 590
Kandel, Eric, 639
Karnovsky, Morris, 851
Katz, Bernard
Keynes, Richard, 95, 568
Kimura, Doreen, 806
kindling, 668
Kleitman, Nathaniel, 739
Klinefelter, síndrome, 789
Klüver, Heinrich, 771, 772
Klüver-Bucy, síndrome, 772
Konopka, Ron, 742
Korach, Ken, 791
Korsakoff, síndrome, 820
Kravitz, Edward, 156
Krumlauf, R., 568
Kuffler, Stephen, 24, 272, 277, 293
kuru, 490
Kuypers, Hans, 442

L

L-DOPA, 472
L1 CAM, 590
laberinto vestibular, 345, 346i
labios, palabra y, 712, 712i
lactancia, 808, 809
lágrimas, 526i
Lambert-Eaton, síndrome miasteniforme, 118
lamelipodios, 584
lámina basal, 590
lámina cribiforme, 370i
láminas de Rexed, 208, 217
β2-laminina, 600
lamininas, 589
lampreas, 423, 423i
Land, Edwin, 269
Land Mondrians, 269
Langley, John N., 123, 517, 518, 527, 596
langostas, 426
laringe, 712
lateral, definición, 17
lateralización, 709, 718
α-latritoxina, 125
Laurent, Gilles, 384
LeDoux, Joseph, 773
Leiurus quinquestriatus (escorpión), 90
lemnisco medial, 217, 218i, 842i
lemnisco trigeminal, 220
lemnisco trigeminotalámico, 218i
lengua, 394, 713i
lenguaje
- aprendizaje, 623i
- áreas encefálicas, 710i
- contexto y, 718i
- dominancia manual y, 725
- hemisferio derecho y, 728
- lateralización, 718
- lenguaje por signos, 728
- lesiones de las cortezas de asociación y, 691
- localización, 709
- períodos críticos, 619
- síndrome de savant y, 818
- uso en animales, 714

leptinas, efecto, 540i
lesión encefálica aguda, 158
lesión nerviosa, recuperación, 667
leucotomía frontal, 695i
LeVay, Simon, 802, 805
Levi-Montalcini, Rita, 607
Lewis, E.B., 567
ley de Ohm, 57
liberación de glucagón, 524
liberación de insulina, 524
liberación somatostatina, 229
Liberman, Alvin, 713
Librium® (clordiazepóxido), 162
ligando de efrina B2, 587
ligandos de efrina, 596
Lima, Almeida, 695
Lincoln, Abraham, 779
Lindstrom, Jon, 153
línea primitiva, 553
líquido cefalorraquídeo (LCR), 853, 853i
lisofosfatidilinositol, 173i
lisofosfolipasa Cx, 173i
llamadas, 715
llamadas de alarma, 715
Llinas, Rodolfo, 139
lobotomía frontal, 695
lóbulo límbico, 768i
lóbulo parietal inferior, 689
lóbulos
- localizaciones, 20i
- nomenclatura, 19

lóbulos frontales, 20i, 21, 238, 461, 693
lóbulos occipitales, 19, 291
lóbulos parietales, 19, 20i, 304i, 807
lóbulos temporales
- anatomía, 19, 20i
- áreas visuales, 306i
- asimetría, 722i
- formación de memorias y, 820
- localización, 854i
- reconocimiento facial y, 692i
- recuperación de memorias y, 827

locomoción
- circuito de la médula espinal y, 428
- generadores de patrones centrales y, 426i
- lampreas, 423, 423i
- sanguijuelas, 423

locus coeruleus, 164, 244, 438, 752i, 753i
Loewi, Otto, 105, 106, 106i
Lomo, Terje, 649
Lorenz, Konrad, 618, 618i, 813
Lucas, D.R., 158
lucha o huida, 519
luminancia, 271, 280i, 287
Lumsden, A., 568

Luria, A.R., 818

M

macacos, 705i
mácula
- sacular, 348
- utricular, 348

mácula lútea, 284i
Magoun, Horace, 745, 749
mamíferos
- bulbos olfatorios, 386i
- espectro audible, 310i
- neuronas, 646
- receptores de sustancias odoríferas, 380i

Manduca sexta (polilla halcón), 376, 376i
mapas del espacio auditivo, 336
mapas retinotópicos, 596
mapas sensitivos, 211i, 212
mapas somatotópicos, 221, 223, 240, 484, 484i
mapeo cortical, 723i
mapeo, funciones del lenguaje, 718
marcación de antibióticos, 11i
marcadores, 12
marcadores enzimáticos, 10i
marcha, 494
marcha, lesiones cerebelosas y, 496
marihuana, 175
Mariotte, Edmé, 286
marsopas, 705i
martillo, 317
MASA, 590
matriz extracelular, 585, 588i
mecanismos de anteroalimentación, 441, 441i
mecanismos de retroalimentación, 441i
mecanorreceptores, 205, 209i, 541
medial, definición, 17
médula espinal, 18i
- asta lateral, 524
- asta ventral, 434, 434i
- columna intermediolateral, 524
- control descendente, 433
- corte transversal, 842i
- eje longitudinal, 18i
- formación, 560, 563i
- función en SNC, 15, 19
- irrigación, 845, 846i
- locomoción y, 425
- neuronas motoras inferiores, 412i
- neuronas preganglionares, 521i
- nocicepción, 216
- percepción del dolor, 235i
- pérdida sensitiva disociada, 234i
- proyecciones del tronco del encéfalo, 434i
- proyecciones de la corteza motora hacia, 436i
- proyecciones directas, 442
- reflejos de estiramiento y, 416
- segmentos lumbares, 545
- segmentos sacros, 544
- sistema somatosensitivo y, 210i
- torácica, 521i
- vía mecanosensitiva, 218i
- vías cerebelosas, 482i
- vista lateral, 18i

médula suprarrenal, 524
melanopsina, 287, 739
melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina), 739
Melzack, Ronald, 246
membrana otolítica, 348, 354i
membrana de Reissner, 328
membranas
- pérdida, 62
- permeabilidad, 36
- permeabilidad voltaje-dependiente, 51
- propiedades pasivas, 66

membranas basilares, 318, 319, 319i, 320, 323i
membranas celulares, 34
membranas plasmáticas, 66, 113
membranas tectorias, 318, 319i, 323i
membranas timpánicas (tímpanos), 314, 315i
memoria
- categorías cualitativas, 811, 812i
- categorías temporales, 812
- definición, 811
- enfermedad de Alzheimer, 832
- envejecimiento y, 830, 830i
- falibilidad, 814i
- formación, 819
- genética, 645
- olvidos, 817
- práctica y, 815i
- retención y, 816i

memoria de asociación y, 814
memoria a corto plazo, 829i
memoria declarativa, 811, 812i
- adquisición de la información, 829i
- almacenamiento de la información, 829i
- almacenamiento a largo plazo y, 826
- casos clínicos, 822
- estructuras encefálicas, 820, 821i

memoria filogenética, 813
memoria inmediata, 812
memoria a largo plazo, 814, 826, 829i
memoria no declarativa, 811, 812i, 828, 830i
memoria procedural, 812i
memoria de trabajo, 812
meninges, 845, 851, 852i
meperidina, 170
Merzenich, Michael, 666, 807
mescalina, 773
mesencéfalo, 563, 564i
- anatomía, 837
- área gris periacueductal, 234
- corte transversal, 842i
- formación, 562
- función en SNC, 19
- localización, 480i, 840i, 841i
- núcleos de los nervios craneales, 840i
- sistema somatosensitivo y, 210i
- vasopresina, 794
- vía de los ganglios basales, 460i
- vía mecanosensitiva y, 218i

mesodermo, 553, 554i
metadona, 170
metencéfalo, 563, 564i
metilfenidato (RtilanTM), 759
metilprednisolona, 675
metionina encefalina, 142i
método de pinzamiento en parche, 76, 79, 80i
método de pinzamiento de voltaje, 52, 52i
miastenia familiar del lactante, 119
miastenia grave, 153
micción, 545
microelectrodos, 24, 34, 697i
microestimulación intracortical, 447
miedo, 773, 777
mielencéfalo, 563, 564i
mielina, 9, 68
mielinización, 68, 72
mielotomía de la línea media, 236
migración
- glía radial, 577i
- neuronal, 576

migraña hemipléjica familiar, 92
Miledi, Ricardo, 82, 116
Milner, Brenda, 703, 822
miopía, 252
miosis, 537i
miotonía, 92
mirada, 357, 468i, 505
mitocondrias, 4i
modafanilo (Provigil®), 759
modelo del tensor de compuerta, 351i
modificación del comportamiento, 639
modulación
- neuronas de modulación retardada, 342
- sistema auditivo, 310

moléculas de adhesión celular (CAM), 585, 588i
moléculas de adhesión a las células neurales (NCAM), 182
moléculas de señalización asociadas a la célula, 181, 182i
moléculas de señalización impermeables a la célula, 181, 182i
moléculas de señalización permeables a la célula, 181, 182i
moléculas tróficas, 591, 592i
Money, John, 793
Moniz, Egas, 695
mono, 666i, 667i
monoaminooxidasa (MAO), 161
monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). *Véase* cAMP
monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), 189., *Véase* cGMP
monos, 442, 618, 628i
monos vervet, 715
morfina, 170
Morrison, Robert, 744

Moruzzi, Giuseppe, 438, 745, 749
moscas de la fruta, *Véase Drosophila melanogaster*
Mountcastle, Vernon, 24, 225
movimiento
- control fino, 456
- control neural, 409, 410i
- coordinación, 489
- extremidades, 427, 430
- ganglios basales, 459
- lesión cerebelosa y, 493
- modulación cerebelosa y, 479
- proceso de selección, 464
- retroalimentación sensitiva y, 422

movimientos oculares
- balísticos, 504
- conjugados, 504
- desconjugados, 505
- diagrama, 502
- disjuntos, 505
- funciones, 504
- horizontales, 507i
- imágenes estabilizadas y, 502, 502i
- integración sensitiva y, 499
- músculos extraoculares, 501i
- sacádicos, 504

movimientos de seguimiento suave, 504, 504i, 513
movimientos de vergencia, 504, 514
movimientos vestibulooculares, 505
mucosa nasal, 375
Mueller, Johannes, 712
muerte celular, 846., *Véase también* apoptosis
mujeres
- función cognitiva, 806
- sexo fenotípico, 790

multímeros SMAT, 561
murciélagos, 310, 339
muscarina, 148, 186
muscimol, 149, 475, 475i
músculo cardíaco, 761
músculos
- cardíaco, 542
- generación de fuerza, 448
- organización topográfica, 448i
- pool de neuronas motoras, 411
- reflejos de estiramiento, 416
- regulación de fuerza, 414
- síndrome de neurona motora superior, 454
- tensión, 417i
- tono, 360, 419, 456, 496

músculos bíceps, 441
músculos ciliares, 252
músculos extraoculares, 500, 501i, 503
músculos gastrocnemios mediales, 417i
músculos lisos, 761
músculos oblicuos, 250
músculos oblicuos inferiores, 250
músculos oblicuos superiores, 250
músculos perineales, 799i
músculos rectos, 250
músculos rectos inferiores, 250
músculos rectos laterales, 250
músculos rectos mediales, 250
músculos rectos superiores, 250
música, 312, 321
mutaciones por deleción, 569
mutaciones motoras, en ratones, 494, 494i
mutagénesis, 86

N

naloxona, 244
narcolepsia, 757
Nathans, Jeremy, 271
navegación, vestibular, 349
negligencia contralateral, síndrome, 688, 688i
Neher, Erwin, 74, 77
neocorteza
- amígdala y, 774, 776
- anatomía, 682, 683i
- circuito canónico, 684i
- conexiones principales, 682i
- corteza motora, 685i
- corteza visual, 685i
- laminación, 685, 685i

neostigmina, 153i
nervio abducens (nervio craneal VI), 500, 568i, 838, 838i
nervio craneal I (nervio olfatorio), 838, 838i
nervio craneal II (nervio óptico), 255, 283, 285i, 838, 838i
nervio craneal III (nervio oculomotor), 250, 838, 838i
nervio craneal IV (nervio troclear), 500, 568i, 838, 838i
nervio craneal IX (nervio glosofaríngeo)
- caracterización, 838i
- gusto y, 389, 393
- localización, 839
- quimiorrecepción, 399
- regulación autónoma, 542i
- rombómeros, 568i

nervio craneal V (nervio trigémino)
- caracterización, 838i
- función, 315
- localización, 839
- quimiorrecepción, 399, 399i
- rombómeros y, 568i
- sistema mecanosensitivo, 220
- subdivisiones, 220

nervio craneal VI (nervio abducens), 500, 568i, 838, 838i
nervio craneal VII (nervio facial), 838i
- caracterización, 838
- función, 315
- gusto y, 389, 393
- lesión, 446
- localización, 839

nervio craneal VIII (nervio vestibulococlear)
- caracterización, 838i
- curvas de modulación, 328
- daño, 316
- localización, 839
- órganos terminales vestibulares, 357

nervio craneal X (nervio vago)
- caracterización, 838i
- eferencias cardioinhibidoras, 439
- frecuencia cardíaca y, 106i
- gusto y, 393
- localización, 839
- quimiorrecepción, 399
- regulación autónoma, 542i
- rombómeros y, 568i

nervio craneal XI (nervio espinal accesorio), 838, 838i
nervio craneal XII (nervio hipogloso), 838, 838i
nervio espinal accesorio, 838, 838i
nervio facial (nervio craneal VII), 838i
- gusto y, 389, 393
- lesión, 446
- localización, 839

nervio glosofaríngeo (nervio craneal IX)
- caracterización, 838i
- gusto y, 389, 393
- localización, 839
- regulación autónoma, 542i
- rombómeros y, 568i

nervio hipogloso (nervio craneal XII), 838, 838i
nervio motor facial, 568i
nervio oculomotor (nervio craneal III), 250, 285, 361i, 838, 838i
nervio olfatorio (nervio craneal I), 838, 838i
nervio óptico (nervio craneal II), 255, 283, 285i, 838, 838i
nervio trigémino (nervio craneal V)
- caracterización, 838i
- función, 315
- localización, 839
- quimiorrecepción, 399, 399i
- rombómeros y, 568i
- sistema mecanosensitivo, 217
- subdivisiones, 220

nervio troclear (nervio craneal IV), 500, 568i, 838, 838i
nervio vago (nervio craneal X)
- caracterización, 838i
- eferencias cardioinhibidoras, 439
- frecuencia cardíaca y, 106, 106i
- gusto y, 393
- localización, 839
- quimiorrecepción, 399
- regulación autónoma, 542i
- rombómeros y, 568i

nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII)
- caracterización, 838i
- curvas de modulación, 328
- daño, 316
- localización, 839
- órganos terminales vestibulares, 357

nervios coccígeos, 17
nervios cocleares, 315i
nervios craneales
- anatomía, 837
- formación, 568i
- funciones primarias, 838i
- tronco del encéfalo, vista dorsal, 841
- tronco del encéfalo, vista ventral, 840i
nervios lumbares, 18i
nervios maxilares, 220
nervios motores craneales, 19
nervios oftálmicos, 220
nervios periféricos, 675i
nervios sacros, 18i
nervios sensitivos craneales, 19
nervios torácicos, 18i
nervios vestibulares, 315i
netrinas, 591, 592i
neurexinas, 125
neuritas, 607, 608, 610i
neuroanatomía, terminología, 17
neuroblastos, 555, 570, 576
neurociencia cognitiva, 26
neuroectodermo, 554
neuroetología, 26
neurogénesis, 571
- en encéfalo adulto, 672, 673i
neuroglia, 4, 8, 8i, 11i, 570
neurómeros, 565, 568
neurona motora superior, síndrome, 451, 454i
neuronas
- aferentes, 12
- - fibras sensitivas y, 419
- - función, 12
- - información mecanosensitiva, 218
- - sistema somatosensitivo, 210i
- - de vísceras, 529
- de la cadena simpática paravertebral, 524
- campos receptivos, 24
- de circuito local, 12, 409
- de circuito total, *véase* interneuronas
- corrientes iónicas, 51
- dendritas, 606, 606i
- descargas anticipadoras, 463
- diferenciación inicial, 570
- diversidad, 573
- efecto del estradiol, 795
- eferentes, 12
- elementos del citoesqueleto, 6i
- espinosas intermedias, 459, 462, 462i, 465
- estructura, 4
- fecha de nacimiento, 570
- función, 4
- función en SNP, 15
- generación durante la gestación, 574i
- generación en encéfalo adulto, 672
- histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar, 752, 752i
- marcadores, 11i
- mecanosensitivas, 641
- migración, 576
- migración a larga distancia, 579
- noradrenérgicas del locus coeruleus, 753
- pérdida en enfermedad de Alzheimer, 832
- pérdida de membrana, 62
- preganglionares, 521, 521i, 522, 522i, 526i, 536
- presinápticas, 107
- de primer orden, 218
- receptoras olfatorias, 375, 381i, 383i, 385
- de segundo orden, 217
- selectivas de orientación, 294
- señalización eléctrica, 34
- señalización molecular, 179
- sensitivas, 12, 13i, 15
- serotonérgicas de los núcleos del rafe, 753
- talamocorticales, 754, 755i
- tamaños de las poblaciones, 601, 601i
- teorías de comunicación, 3
- de tercer orden, 219
neuronas motoras
- α, 433
- derivadas de células madre, 556
- diferenciación, 560
- extirpación de esbozos de las extremidades, 601i
- función, 12
- γ, 217, 217i, 411, 419, 422i
- inferiores
- - control motor, 409
- - descripción, 409
- - ganglios simpáticos, 524
- - médula espinal, 412i
- - sistema nervioso visceral, 518
- liberación de acetilcolina, 112
- medulares, 799i
- músculos perineales, 799i
- pool, 411, 417i
- registros intracelulares, 15i
- superiores, 410, 434, 451i
neuropéptidos
- características funcionales, 143i
- composición, 141
- liberación, 107, 120i
- longitudes, 169i
- neuropéptido gamma, 169
- neuropéptido K, 169
- síntesis, 108
neuropilina, 593
neurópilos, 12, 385
neuroquinina A, 169
α-neurotoxina, 148
neurotoxinas, 148
neurotransmisores
- almacenamiento, 8
- calcio en secreción, 116
- canales con puerta de ligando y, 85
- canales iónicos del calcio y, 83
- características funcionales, 143i
- categorías, 141
- criterios que definen, 107
- empaquetamiento, 108
- liberación, 112, 136i
- liberación cuántica, 110, 114i
- mecanismos de transmisión, 120, 122i
- metabolismo, 109i
- de molécula pequeña, 141
- peptídicos, 109, 142i, 167
- propiedades, 104
- proteínas presinápticas y liberación, 122i
- sistema nervioso visceral, 519
- toxinas y, 125
- vesículas sinápticas y, 104, 115i
neurotrofinas, 601, 609i, 610, 611, 613i
neurulación, 553, 554i
Newhouse, J.P., 158
nicotina, 148
Nicotinia tabacum, 148
niños salvajes, 620
nistagmo, 358, 358i, 504i
nistagmo optocinético, 504
niveles de cortisol, 734i
nociceptores, 205, 227, 228i
nociceptores A δ, 228
nociceptores polimodales, 228, 229i
nodos de Ranvier, 68
nódulo, 480i, 481
NoGos, 593
noradrenalina (norepinefrina)
- distribución encefálica, 165i
- estructura, 142i
- liberación, 524, 538, 543
- variedades, 152i
- vía biosintética, 161, 161i
- vías efectoras, 163
notocorda, 553, 554i, 555i
Nottebohm, Fernand, 672
NSF (proteína defusión sensible al NEM), 120
NSTX-3, 149
núcleo abducens, 842i
núcleo accesorio, 841
núcleo ambiguo, 439, 525, 841i, 842i
núcleo anterior, tálamo dorsal, 769
núcleo cuneiforme, 842i
núcleo dorsal de Clarke, 483
núcleo dorsomedial, 534i
núcleo de Edinger-Westphal, 285, 285i, 525, 841i, 842i
núcleo espinal, 220
núcleo espinal del bulbocavernoso, 798
núcleo espinal del trigémino, 842i
núcleo fastigio, 484
núcleo geniculado lateral, 287, 295i, 300, 630i
núcleo geniculado lateral dorsal, 284
núcleo geniculado medial, 774
núcleo grácil, 842i
núcleo gustatorio, 391
núcleo intersticial rostral, 506, 749i
núcleo del lecho de la estría terminal, 805
núcleo del lemnisco lateral, 332i
núcleo medial del cuerpo trapezoide, 335
núcleo mesencefálico, 3i

núcleo motor dorsal del nervio vago, 841i, 842i
núcleo motor facial, 446, 446i, 841i, 842i
núcleo motor trigeminal, 842i
núcleo del nervio hipogloso, 842i
núcleo olivar inferior, 842i
núcleo de Onuf, 800
núcleo paraventricular, 534i
núcleo preóptico ventrolateral (VLPO), 753
núcleo principal, 220
núcleo principal del trigémino, 842i
núcleo rojo, 433, 437, 484
núcleo sexualmente dimórfico, 797
núcleo supraóptico, 534i, 809
núcleo supraquiasmático, 804
- activación, 739
- hipotálamo, 287
- localización, 534i
- proyecciones, 738
núcleo del tracto solitario, 529, 529i
- localización, 531, 841i, 842i
- núcleo gustatorio, 391
- regulación autónoma, 542i
núcleo troclear, 841i
núcleo tuberomamilar, 165, 752, 752i
núcleo ventral posterior lateral (VPL), 220
núcleo ventral posterior medial (VPM), 220, 234, 391
núcleo ventromedial, 534i
núcleos, 5, 16
núcleos anteriores ventrales, 465
núcleos caudados, 459, 460i, 468, 480i, 855i
núcleos cerebelosos, 480i
núcleos cocleares, 312, 841i, 842i
núcleos colinérgicos, 751
núcleos cuneiformes, 217, 218i
núcleos dentados, 484
núcleos dorsales mediales, 684
núcleos del encéfalo basal, 563, 855i
núcleos espinales accesorios, 839
núcleos gráciles, 217, 218i
núcleos interpuestos, 485
núcleos intersticiales del hipotálamo anterior, 800
núcleos del lemnisco lateral, 335
núcleos motores branquiales, 439, 839
núcleos motores somáticos, 839
núcleos de los nervios craneales, 19, 501i, 840i
núcleos parabraquiales, 244, 536
núcleos pontinos, 482, 482i
núcleos preópticos laterales, 534i
núcleos preópticos mediales, 534i
núcleos del rafe, 165, 438, 752, 752/
núcleos de relevo, 22i, 23
núcleos salivares inferiores, 525
núcleos salivares superiores, 525
núcleos salivatorios, 841i
núcleos subtalámicos, 465i, 470
núcleos talámicos, 484
núcleos ventrales laterales, 465
núcleos vestibulares, 360
- función, 437
- localización, 841i, 842i
- proyecciones descendentes, 363i
- proyecciones desde, 440
- vías cerebelosas y, 482i
nucleótidos cíclicos
- degradación, 188i
- producción, 188i
- puerta de canales iónicos, 85
- segundos mensajeros, 187
Nusslein-Volhard, C., 567

O

obesidad, control genético, 540
oídos
- anatomía externa, 314
- anatomía interna, 315
- humanos, anatomía, 315i
- integración de la información, 331
- internos, 315, 327
- medios, 315
- sensibilidad, 310, 321
- sistema vestibular, 345
Ojemann, George, 726
ojos
- anatomía, 249, 250i
- centro de la mirada frontal, 509i
- control motor visceral, 522i
- coordinación, 287, 359
- desarrollo, 255i
- estudios de privación visual, 627i
- movimientos, 261, 263i, 461, 464, 468i
- períodos críticos, 623, 627i
- síndrome de Horner, 537i
- superficie retiniana, 284i
- vías de visión central, 283
- visión, 249
olfación, aprendizaje, 645i
oligodendrocitos, 9, 674
oliva inferior, 482i, 840i
oliva superior, 332i
oliva superior lateral, 335
oliva superior medial, 333, 333i
Olney, John, 158
olvidos, 817, 819i
Onchocerca volvulus, 631
oncoceriasis (ceguera de río), 630
ondas delta, 740
ondas pontinogeniculooccipitales, 750
ondas sinusales, 310, 310i
ondas viajeras, 319, 320i, 322
opioides endógenos, 246
opsinas, 258
orbicular de los ojos, 764
orexina, 753
organización topográfica, 23, 448i, 450
- mapas, 594
órgano de Corti, 319
organofosfatos, 144
órganos de los otolitos, 345, 348, 348i, 355i, 437
órganos tendinosos de Golgi
- características, 209i
- inervación, 218
- regulación refleja, 422, 423i
- retroalimentación negativa, 424, 424i
órganos terminales vestibulares, 357
órganos vomeronasales, 374
orgasmo, 546
orina, 793i
oscilopsia (visión oscilante), 362
otoconias, 348, 348i
ototoxicidad, drogas, 311
ovillos neurofibrilares, 832, 832i
ovocitos de *Xenopus*, 82, 82i
Oxford English Dictionary, 718
óxido nítrico (NO), 172, 172i
óxido nítrico sintetasa (NOS), 174, 539
oxígeno, quimiorreceptores, 541
oxihemoglobina, 302
oxitocina, 535, 809

P

pabellón auricular, 314, 314i
pacientes con encéfalo dividido, 719
palabra, anatomía, 712
palabras, significado y, 718
paladar blando, 712i
paleocorteza, 685, 685i
páncreas, control motor, 522
pantalones de holandés (Dutchman's breeches), 149
Papez, James, 768
papilas caliciformes, 394
papilas foliadas, 394
papilas fungiformes, 393, 394
papilas linguales, 393i, 394
parálisis, 92, 430
parálisis de Bell, 318
paraparesia espástica tropical
paraplejía, 545
paraplejía espástica, ligada al cromosoma X, 590
paresia, definición, 430
paresia facial voluntaria, 765
párpados, 519
Patrick, Jim, 153
Pearlson, Godfrey, 807
peces, células de Mauthner, 364
pedúnculos cerebelosos, 481
pedúnculos cerebelosos inferiores, 482, 837, 841i
pedúnculos cerebelosos medios
- localización, 481, 837, 840i, 841i, 842i
- vías cerebelosas y, 482i
pedúnculos cerebelosos superiores
- decusación, 484
- localización, 481i, 837, 841i, 842i
pelo, en el extremo, 519
Penfield, Wilder, 445, 447, 450, 723
péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), 239
péptidos opioides, 169, 170i
pequeño mal, 668

percepción, imágenes retinianas, 502
pérdida auditiva
- adquirida, 311
- de conducción, 316
- monoaural, 316
- neurosensorial, 316

pérdida sensitiva disociada, 234, 234i
Pericak-Vance, Margaree, 833
perilinfa, 318, 327, 327i, 346
períodos críticos
- dominancia ocular, 623, 627i
- función encefálica y, 617
- lenguaje humano, 619
- plasticidad sináptica y, 634

períodos refractarios, 67
peristaltismo, 528i
permeabilidad
- cambios postsinápticos, 126
- efecto de esteroides, 795
- membrana, 36, 42i, 49
- potenciales de receptor y, 208
- voltaje-dependiente, 51

peroxidasa del rábano picante, 114, 115, 115i
personalidad, lóbulo frontal y, 693
PET (tomografía por emisión de positrones), 28, 726, 727i
Peterson, Andy, 495
Peterson, Steve, 728
piamadre, 852i
picrotoxina, 149, 160
piel, 207, 209i, 219i
piernas inquietas, síndrome, 757
piloerección, 523i
pinzonas cebra, 794
pirámides, localización, 838
pirámides bulbares, 443, 840i, 842i
placa neural, 554, 554i
placa del piso, 555, 555i
placas amiloides, 832i
placas terminales, 110, 600, 604
planificación, déficit, 693
plano temporal, 722
plasticidad, 639, 667i
plasticidad sináptica, 627
- a corto plazo, 646, 647i
- a largo plazo, 648
- depresión a largo plazo y, 198
- espinas dendríticas y, 656
- períodos críticos, 634

plexinas, 593
plexo de Auerbach, 529
plexo coroideo, 852
plexo de Meissner, 528
plexo mientérico, 529
plexo neural, 519
plexo submucoso, 528
polígono de Willis, 845, 847i
polillas halcón (*Manduca secta*), 376i
porción reticular, 460, 460i, 464
poros, 88, 103
poros gustativos, 394
posterior, definición, 17, 18i
postulado de Hebbs, 630, 632i
potenciación a largo plazo, 648, 775
- cambios duraderos, 665i
- cambios en la expresión genética y, 664
- función, 654i
- mecanismos moleculares, 652
- propiedades, 651, 652i
- receptores AMPA, 655, 655i
- sinapsis colateral de Schaffer-CA1, 651i

potenciación postetánica (PPT), 647
potencial de equilibrio, 40i
potencial postsináptico excitador (PPSE), 132, 135i, 536, 642i, 650i
potenciales de acción
- base iónica, 44
- canales iónicos, 75
- característica de todo o nada, 36
- curso temporal, 67i
- fases, 47
- función, 7
- nomenclatura, 47
- permeabilidad de membrana, 51
- permeabilidades, 42i
- producción, 35
- propagación, 65, 65i
- propagación saltatoria, 70i, 71
- reconstrucción, 59, 60i
- reflejos miotáticos, 13
- registro extracelular, 13
- señalización a larga distancia, 61
- umbral, 62
- velocidad de conducción, 63, 69

potenciales generadores, 208
potenciales de inversión, 128, 130i, 133i
potenciales de membrana
- amplitud de la corriente y, 55, 55i
- bombas Na+/K+ y, 98i
- célula nerviosa, 35
- ciclos de retroalimentación, 61, 61i, 63i
- corrientes de placa terminal y, 129i
- creación, 38
- efecto de las toxinas, 90
- flujos iónicos y, 40i
- permeabilidades y, 42i
- registro, 35i
- registros intracelulares, 15i

potenciales de placa terminal (PPT), 110
- miastenia grave, 153
- movimiento de iones potasio y, 131i
- movimientos de iones sodio y, 131i
- potenciales de membrana y, 128
- registro electrónico, 647i

potenciales de placa terminal en miniatura (PPTM), 111, 113i, 153
potenciales postsinápticos (PPS), 132, 135i
potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI), 132, 136i
potenciales de receptor, 14, 34, 208
potenciales de reposo
- base iónica, 42
- conducción y, 69i
- neuronas gigantes del calamar, 43i
- permeabilidades y, 42i
- tipo de neurona y, 34

potenciales sinápticos, 14, 35
potenciales transitorios de receptor, 86, 229
potenciales umbral, 36, 63i, 133i
PP1, regulación, 193
PP2A, *véase* calcineurina
predación, 735, 813
Premios Nobel, 567
- Camillo- Golgi, 4
- Carlton Gajdusek, 490
- Charles Sherrington, 4
- Stanley Prusiner, 490
- Walter Hess, 763

preprocefalina A, 168i
preproopiomelanocortina, 168i
prepropéptidos, 167, 168i
presbiacusia, 311
presbiopsia, 253
presentación taquistoscópica, 721
presión arterial, 543
presión, vías, 23
pretectum, 284, 285i
primer dolor, 228, 229i
principio de tamaño, 414
procesamiento visuoespacial, 729
progesterona, 792i
prolongaciones de las células gliales, 9i
promediación desencadenada por espigas, 449, 451i
propagación saltatoria, 70i, 71
propéptidos, 167
propéptidos de opiomelanocortina (POMC), 540
propiedades regenerativas, 60
propiocepción, 23, 217
propioceptores, 216
propranolol (Inderolm®), 164
prosencéfalo, 19, 20i, 563, 564i, 675i
prosodia, 710
prosopagnosia, 691
prostaglandinas, 239
próstata, 233i
protanopía, 270
proteína c-fos, 196
proteína CRY, 742
proteína fijadora del elemento de respuesta al cAMP (CREB), 643
- estructuras diana moleculares, 184

proteína Huntingtina, 469
proteína marcadora olfatoria (OMP), 381i
proteína Nogo, 671, 674
proteína precursora amiloide
proteína RAGS, 596
proteína receptora p75, 612, 613i, 614i
proteína VP, 743
- específicas del olfato, 378
- tipos, 187

proteínas activadoras de la GTPasa (GAP), 185
proteínas activadoras transcripcionales, 259, *véase* factores de transcripción
proteínas BMAL1, 743
proteínas CLOCK, 742

proteínas de la familia netrin/slit, 588i
proteínas fijadoras de GTP, *Véase* Proteínas-G
proteínas morfogenéticas óseas, 560
proteínas PER, 742
proteínas presinápticas, 122i
proteínas-G, 136
- activación, 181i
- fijación, 151i

proteínas-G heterotriméricas, 184
proteínas-G monoméricas, 184
proteínas G-pequeñas, 184
proteincinasas
- activación, 192i
- función, 183, 190, 190i
- PKA, 194, 643
- PKC, 191, 192i, 654, 654i, 663i, 665i

proteincinasas activadas por mitógeno (MAPK), 191, 194i
proteinfosfatasas, 190, 190i, 193
proteintitorisina cinasa, 190
protones, 85
protuberancia
- corte transversal, 842i
- formación, 562
- función en SNC, 19
- localización, 837i, 840i, 841i
- núcleos de los nervios craneales, 840i

protuberancia media, 235i, 842i
Provigilm®(modafinil), 759
proyecciones directas, 442
proyecciones indirectas, 442
Prozacm® (fluoxetina), 162
prueba de Wada, 723
prueba de Weber, 316
pruebas calóricas, 359
pruebas de discriminación de dos puntos, 212, 212i
pruebas neuropsicológicas, 703
Prusiner, Stanley, 490
psicocirugía, 695
PTC (feniltioicarbamida), 392
ptosis, 537i
pulmones, control motor, 522i
pulvinar, 579, 684
puntos ciegos, 283, 286
puntos de fijación, 289
pulpilas
- control motor visceral, 519, 522i
- reflejo fotomotor, 284, 285, 285i
- caracterización, 249

purinas, 151i, 152i
putamen, 459, 461i, 463, 480i, 855i

Q

quiasma óptico, 283, 533i, 534i, 586, 840i, 855i
quimoatrayentes, 591
quimiorrecepción, 399, 399i, 402i
quimiorreceptores, 541
quimiorreceptores de dióxido de carbono, 541
quimiorrepelentes, 591
quinina, 391, 400i
Quinn, Chip, 645
quinocilios, 324, 346, 350i, 356
quiscualato, 148
Quisqualis indica, 148

R

rabia simulada, 763
radiación óptica, 284, 285i, 291i
radioisótopos, 625
rafe dorsal, 244
raíces dorsales (sensitivas), 218
Raichle, Marc, 726
Raisman, Geoffrey, 797i
ramas mandibulares, 220
Ramón y Cajal, Santiago, 4, 577, 584, 656
rampa media, 318, 319i
rampa timpánica, 318, 327
rampa vestibular, 318, 319i
ranas, 595i
ranas toro, 329, 331
ras, 184, 194
ratas
- corteza sensitivomotora, 452
- estímulos somatosensitivos aversivos, 774i
- imprimación, 619
- neuronas sensibles al estradiol, 796/
- privación de sueño, 736i
- tamaño encefálico, 705i

ratones, 2, 452, 540, 540i
ratones *leaner (tgla)*, 494, 494i
ratones *lurcher (lr)*, 494, 494i
ratones *nervous (nr)*, 494, 494i
ratones *Purkinje cell degeneration (pcd)*, 494
ratones *reeler (rl)*, 494, 494i, 495i, 571
ratones *staggerer (sg)*, 494, 494i
razón, comportamiento social y, 782
reacciones alérgicas, 165
receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), 144, 145i, 151i, 539i
receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), 559
receptor de melanocortina 4 (MCR-4), 540
receptor similar al vanilloide (VLR-1, TRVP2), 229
receptor vanilloide (VR-1, TRPV1), 229, 239
receptores
- categorías, 182, 183i
- neurotransmisor, 107
- somatosensitivos, 207, 210i

5-α-dihidrotestosterona, receptores, 795
receptores 7-transmembrana, *véase* receptores metabotrópicos
receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR), 148, 152i, 539i
receptores acoplados a la proteína-G (GPCR), 136.
- activación, 161, 396, 397i
- descripción, 184
- efecto de serotonina, 643
- nocicepción y, 239
- percepción del gusto y, 398, 398i, 400i
- percepción de la luz, 274
- vías efectoras, 186i

receptores de adaptación lenta, 212
receptores de adaptación rápida, 212
receptores β-adrenérgicos, bloqueantes, 161, 538
receptores AMPA (α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato)
- cambios, 661, 664
- internalización clatrina-dependiente, 663i
- potenciación a largo plazo, 654i
- subunidades, 151i, 653
- - depresión a largo plazo y, 655, 655i
- - estructura, 151
- - función, 155i
- - percepción de la luz, 274

receptores articulares, 208i
receptores de cannabinoides, 171
receptores colinérgicos, 539i
receptores colinérgicos muscarínicos, 539
receptores Eph, 586, 595i, 596
receptores de estrógenos, 795
receptores fásicos, 212
receptores glutamatérgicos, 81, 83i, 132, 151i, 274
receptores gustativos T1R, 395, 397i, 400i
receptores inotrópicos, 136
receptores intracelulares, 184
receptores de kainato, 151
- estructura, 155
- función, 155i
- percepción de la luz y, 274

receptores ligados a los canales, 92, *Véase* canales iónicos, con puerta de ligando
receptores ligados a la enzima, 184
receptores metabotrópicos, 136, 137i, 152i, *véase también* receptores acoplados a la proteína-G
receptores de neurotransmisores, 8, 107, 107i, 123
receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato), 151, 152, 653, 659
- estructura, 155i
- función, 653i
- subunidades, 151i

receptores NMRA, 154
receptores noradrenérgicos, 538
receptores nucleares, 196
receptores postsinápticos, 136, 148
receptores de retinoides, 559
receptores de rianodina, 189
receptores sensitivos, 15
receptores sensitivos cutáneos, 205
receptores sensitivos encapsulados, 205, 212
receptores sensitivos libres, 205
receptores somatosensitivos, 207, 208i

receptores de temperatura, 22, 22i, 232i
receptores de tirosinacinasa, 612, 613i, 614i
receptores tónicos, 212
receptores de umbral bajo, 209, 218, 220
reconocimiento
- corteza temporal y, 698
- déficit, 691
- facial, 699i
- topografía de los objetos, 700i
reconocimiento de objetos, 700i
red autónoma central, 535
5-α-reductasa, 791
Reese, Tom, 112, 114, 851i
reflejo
- arreflexia, 430
- circuito simple, 13i
- de escape del capirotazo de la cola, 364, 364i
- de extensión cruzada, 425
- de flexión, 425, 425i
- medulares miotáticos, 12, 13i, 16i
- miotático, 15i
- motores viscerales, 539
- oculovestibular (ROV), 264i, 360, 360i, 492
- orofaciales, 439
- patelar, 12, 13i
- sistema vestibular y, 357
- vestibulocervical, 362
- vestibuloespinal, 362
región CA1, 650i
- aferencias, 660, 661i
- potenciación a largo plazo y, 648, 651, 651i
- visualización, 665
región CA3
- potenciación a largo plazo y, 648
regiones promotoras, 193
registro electrofisiológico, 13, 24, 697i
registro electrofisiológico de unidad única, 13, 25, 25i
registros extracelulares, 14
registros intracelulares, 14, 14i
regulación de los vasos sanguíneos, 519, 522i, 541, 542i
Reisert, Ingrid, 794
relojes biológicos, 742
remodelaje, después de lesión, 667
reserpina, 162
resonancia magnética, 27, 27i, 72, 341i
resonancia magnética funcional (RMf), 28, 28i
- áreas visuales, 305i
- ciclos sueño-vigilia, 749
- mapeo de la función del lenguaje, 723
- percepción de olores, 373
respeto macular, 293
retículo endoplasmático, 86
retina
- caracterización, 249
- células amacrinas, 3i
- células bipolares, 3i
- células ganglionares, 283, 595i
- circuitos centro-alrededor, 272, 280i
- cuadrantes, 289
- estructura, 256i
- formación de imágenes, 251
- función, 255
- superficie, 284i
- tinción de Nissl, 11i
retinitis pigmentosa, 260, 261
ribosomas, 7i
Riepe, Matthias, 807
rigidez de descerebración, 363, 457
rimonabante, 173i
Ritalin® (metilfenidato), 759
ritmos circadianos, 736
- ciclos reposo-actividad, 736
- niveles de cortisol, 734i
- niveles de hormona de crecimiento, 734i
- regulación, 307
- temperatura corporal central, 734i
RM (resonancia magnética), 27, 27i, 28i, 72, 341i
RMf, *Véase* resonancia magnética funcional
RNA, 193, 194i
- mensajero, 12
RNA polimerasas, 193
Roberts, Eugene, 156
rodopsina, 184, 258, 260
roedores, 379, 788., *véase también* ratones; ratas
rombencéfalo, 563, 564i
rombómeros, 568
Rosbash, Michael, 742
Roses, Allen, 833
Rossell, Susan, 806
rostral, definición, 17, 18i
rostro
- emociones y, 764, 764i
- enfermedad de Urbach-Wiethe y, 777
- información sensitiva, 220
- patrones de debilidad, 446
- reconocimiento, 699i
- sonrisas asimétricas, 782i
Ruggero, M., 321

S

sacádicos, 261, 263i, 466
- antisacádicos, 512
- control neural, 505, 505i
- expresos, 512i
- funciones, 503
- ganglios basales, 468i
- métricos, 503i
- percepción, 499
sacádicos expresos, 513
sáculos, 345, 346i
Sakmann, Bert, 77, 126
salida de los nervios cervicales, 18i
saliva, 525
Salvensen, Guy, 833
sanguijuelas, 423
savant, síndrome, 818
saxitoxina, 90
Schiller, Peter, 274
Schwab, Martin, 672, 674
scrapie, 490
Searle, John, 751
segundos mensajeros
- estructuras diana, 190
- interacciones con canales iónicos, 85
- mecanismos, 212i
- señalización intracelular, 187
- señalización nuclear, 193
semaforinas, 588, 593, 593i
semialdehído succínico deshidrogenasa, 156
señales inductivas, 554, 560i, 562i
señalización eléctrica, 34, 102, 102i
señalización endocrina, 179, 180i
señalización intracelular, 180, 187
señalización molecular, 179, 181i
señalización nuclear, 193
señalización panacrina, 179, 180i
señalización TrkA, B, C, 197, 612, 613i
seno sagital superior, 852i
sensibilización, 238-, 640i, 642i, 644i
sensibilización periférica, 239
sensores de voltaje, 88i, 89
septum pellucidum, 853
seres humanos
- ambliopía, 630
- áreas visuales, 305i
- desarrollo del lenguaje, 619
- desarrollo ocular, 255i
- espectro audible, 310
- estudios de privación visual, 629
- mapa somatotrópico, 223i
- percepción del gusto, 391
- percepción olfatoria, 371
- receptores de sustancias odoríferas, 380i
- representación del sonido en el encéfalo, 340
- sensibilidad auditiva, 310
- sistema gustativo, 389
- tamaño encefálico, 705i
- tamaño del genoma, 2
serina treonina cinasas, 190, 193, 561
serotonina (5-HT), 754
- características funcionales, 165
- distribución encefálica, 165i
- estructura, 142i
- liberación, 642
- síntesis, 166i
- subunidades, 151i
- variedades, 152i
- vía biosintética, 161
sesgo γ, 419
sexo, *Véase también* mujeres, hombres, dimorfismo sexual
- comportamientos sexuales, 802i
- definición, 789
- encéfalo y, 787
- fenotipos, 790i
- impulso, 794
- neuronas y, 799

sexo, *Véase también* mujeres, hombres, dimorfismo sexual *(Cont.)*
- percepción de olores y, 373, 375i
- regulación autónoma, 546, 547i

sexo cromosómico, 788
sexo fenotípico, 788, 790
Seyfarth, Robert, 715
Sherrington, Charles, 4, 411, 445, 447, 450
shock espinal, 455
Sigmundson, K., 793
signo de Babinski, 73, 455, 455i
sildenafil (Viagra®), 546
símbolos, comunicación, 693, 710
simultagnosia, 691
sinapsina, 123
sinapsis
- competencia, 603
- eléctricas, 101, 102i
- elementos del citoesqueleto, 6i
- eliminación, 602, 604i
- especificidad, 596
- formación, 599, 600
- formación de conexiones, 602
- formación de sinapsis selectivas, 596
- histología, 4
- mecanismos de depresión a largo plazo, 655
- neuromusculares, 153
- plasticidad, 627
- proteínas de crecimiento, 665i
- químicas, 8, 102i, 105i
- reorganización, 603i
- silenciosas, 660

sinapsis de colaterales de Schaffer, 650, 650i, 651, 651i, 658, 659i
sinapsis eléctricas, 101, 102i
sinapsis neuromusculares, 153
sinapsis químicas, 8, 102i, 104, 105i
sinapsis silenciosas, 660
sinaptojanina, 123
sinaptotagmina, 123
síndrome del cromosoma X frágil, 567
síndrome de neurona motora inferior, 430, 454i
síndromes miasténicos, 119i
síndromes miasténicos congénitos, 119
sintaxina, 121, 124i
sintaxis, 705, 710
sistema activador reticular, 749
sistema anterolateral, 231
sistema auditivo, 309, 332i, 635
sistema cordonal posterior-lemnisco medio, 216, 218i, 237i
sistema eferente γ, 456
sistema entérico, 17
sistema gustativo, 389, 400i
- codificación neural, 398, 400i
- organización, 389, 390i
- periférico, 394
- receptores, 395, 397i

sistema gustativo periférico, 394
sistema límbico, 767, 769i, 771
sistema mecanosensitivo, 218
sistema motor visceral, 517
- aferencias sensitivas, 530i
- características definidas, 518
- componentes entéricos, 528i
- componentes sensitivos, 529
- control central de funciones, 531
- control hipotalámico, 533
- división parasimpática, 525
- división simpática, 519, 520i
- funciones principales, 522i
- neurotransmisión, 536
- núcleos, 839
- primeros estudios, 517
- red autónoma, 532i

sistema nervioso central (SNC)
- componentes, 15, 16i, 21
- dimorfismos, 798
- producción de nuevas células nerviosas, 674
- recuperación, 667i
- subdivisiones, 18/, 19

sistema nervioso entérico, 527
sistema nervioso periférico (SNP), 15, 16i, 17, 22i, 603i, 670, 670i
sistema olfatorio, 369, 370i, 376
sistema somatosensitivo, 21, 22i, 24i, 207
- neuronas, 212
- organización, 207i
- tálamo, 220

sistema somatosensitivo trigeminal, 220
sistema tegmental lateral, 164
sistema trigeminal, 837
sistema ventricular
- anatomía, 855i
- circulación, 853, 854i
- embriología, 854i
- función en SNC, 19
- irrigación, 845
- localización, 20i

sistema vestibular, 345
- disfunción, 358
- movimiento de líquidos, 359i
- navegación y, 349
- pruebas calóricas, 359, 359i

sistemas de asociación, 15
sistemas nerviosos
- análisis funcional, 24
- componentes celulares, 3
- composición, 15
- diversidad celular, 10, 11i
- formación inicial, 553
- inducción neural, 557
- postura erecta y, 17

sistemas sensitivos, 15
Smith, Neil, 818
SNAP (proteínas solubles de fijación al NSF), 120, 124i
SNARES (receptores de SNAP), 119, 121, 122i, 125
SNC, 108, *Véase* sistema nervioso central
SNP, *véase* sistema nervioso periférico
sodio (Na), gusto salado, 394
soma neuronal, 5
somitas, 554i
somatotopía, 23, 24i
sonido
- distorsión, 321
- física, 309
- localización, 331
- música y, 312
- representación encefálica, 338
- transducción de señales, 322
- velocidad, 712

sonrisas asimétricas, 782i
sordera, lenguaje por signos y, 729i, *Véase* pérdida auditiva
Sperry, Roger, 594, 719
Stargardt, enfermedad, 265
Stern, Judith, 807
Strittmatter, Warren, 833
Stroop Interference Test, 704
Strychnos nux-vomica, 149
sudor, 522i
sueño
- cambios fisiológicos, 741, 747i
- circuitos neurales, 749, 749i, 752i
- drogas y, 758
- duración, 734i
- estadios, 740
- estilos relacionados con las especies, 736
- necesidad, 733
- privación, 736i
- ritmo, 737i
- trastornos, 757
- vigilia y, 734

sueño con movimientos oculares rápidos (REM), 736, 740
- apnea del sueño y, 757/
- circuitos, 748/
- drogas y, 758
- funciones, 741
- regiones corticales, 749/
- registro EEG, 747

sueño de ondas lentas, 740
sueño REM, *véase* sueño de movimientos oculares rápidos
sueño sin movimientos oculares rápidos (no-REM), 740
superficie corporal, discriminación táctil, 210i
supergustadores, 393
superior, definición posicional, 17, 18i
superóxido dismutasa, cobre/cinc, 429
surco calcarino, 291i
surco central, 19, 20i, 210i, 564i
surco hipotalámico, 533i
surco neural, 555i
surco parietooccipital, 290i, 291i
surco urogenital, 790
surcos, 19, 20i
sustancia blanca, 17
sustancia gris, 17, 832i
sustancia nigra, 161
- células dopaminérgicas, 471
- células eferentes, 464
- localización, 837, 842i

- movimientos oculares sacádicos y, 468
- muscimol y, 475, 475i
- vía de ganglios basales, 461i, 464
sustancia P, 169, 230, 239
sustancias gustativas
- categorías, 392
- respuestas, 391, 400i
sustancias odoríferas
- clasificación, 371
- definición, 369
- respuestas a, 373
- respuestas específicas del sexo, 375i
- transducción de señales, 371
- umbrales de percepción, 372i
Swaab, Dick, 800, 803

T

tacto, 23, 34, 34i
Takeuchi, Akira, 130
Takeuchi, Noriko, 130
tálamo
- auditivo, 336
- componentes somatosensitivos, 22i, 23, 219i, 220
- formación, 562
- función, 21
- localización, 21, 480i, 841i
- núcleo geniculado lateral dorsal, 284
- núcleo mediodorsal, 771
- núcleo ventral posterior, 234
- núcleos ventrales, 466
- vía de los ganglios basales, 460i
- vías vestibulares, 365
talentos sensitivomotores, 452
tallo infundibular, 533i
tareas de respuesta retardada, 700, 702i, 704
técnica de Golgi, 3i
tectum óptico, 595i
tegmento, 438
telencéfalo, 563, 564i
temblor de intención, 496
temblores de acción, 496
temblores, lesiones cerebelosas y, 496
temperatura corporal, central, 734i
tensión, 424i
tensor del tímpano, 318
teoría de la descarga, 329
teoría de la puerta del dolor, 246
teoría reticular, 3
terapia electroconvulsivante, 826
teratogénesis, 558
tercer ventrículo, 19, 534i, 564i, 853, 853i
terminaciones axónicas, *Véase* terminaciones presinápticas
terminaciones nerviosas libres, 205, 206i, 210i
terminaciones presinápticas, 6i, 112, 116, 190, 659i
terminaciones sensitivas primarias, 217
terminaciones sinápticas, *véase* terminaciones presinápticas
termorreceptores, clasificación, 207
testosterona, 792, 792i
tétanos, fusionado, 417
Δ9-tetrahidrocannabinol (THC), 175i
tetrodotoxina, 56, 56i, 79, 90, 116
The Interpretation of Dreams, 748
Thoenen, Hans, 611
tímpanos (membranas timpánicas), 314
Tinbergen, Niko, 813
tinción, 12
tinción de Nissl, 685
tirosina hidroxilasa, 199, 200i
tities, 339
tomografía computarizada (TC), 27, 27i
tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), 28
tomografía por emisión de positrones (TEP), 28, 723, 727i
tono, sonido, 309
tonotopia, 313, 320, 338
topos de nariz rosada, 452
Toran-Allerand, Dominique, 796
Toscanini, Arturo, 815
Tourette, síndrome, 477
toxina tetánica, 119, 125
α-toxinas, 90, 90i, 125, 850
toxinas botulínicas, 119, 125
toxinas de clostridios, 125
trabado de fase, 329, 330i
tracomas, 630
tracto arciforme interno, 217
tracto corticobulbar, 443
tracto corticoespinal, 442, 444i
tracto corticoespinal lateral, 445
tracto corticoespinal ventral, 443
tracto corticorreticuloespinal, 436i
tracto cuneiforme, 217, 218i
tracto dorsolateral de Lissauer, 231
tracto espinal del trigémino, 234
tracto espinotalámico, 231, 234
tracto grácil, 217, 218i
tracto olfatorio lateral, 388
tracto óptico, 284, 285i, 534i, 840i
tracto piramidal, 842i
tracto trigeminotalámico, 220, 234
tracto uveal, 249
tractos, función en SNC, 16
transcripción, 194
transducción de señales
- células ciliadas, 321, 351
- células gustativas, 395, 396i, 397i
- intracelulares, 180
- mecanoeléctricas, 322
- neuronales, 197
- sistema olfatorio, 377
transducción de señales neuronales, 197
transducción sensitiva, 208
transexualidad, 802
transformada de Fourier, 309
transmisión sináptica, 101
- cambios en la permeabilidad de membrana, 126
- definición, 8
- descripción, 180i
- unión neuromuscular, 111i
transportador de noradrenalina, 161
transportador de serotonina, 166
transportador vesicular de monoaminas, 161
transportadores activos, 36, 94
transportadores de aminoácidos excitadores, 150, 154i
transportadores vesiculares de ácido inhibidores, 156, 161
transportadores vesiculares de glutamato, 154i
transportadores VGLUT, 150
transporte axónico lento, 108
transporte transneuronal, 625, 625i
tráquea, 712i
trastornos afectivos, 779
trastornos bipolares, 779
trastornos de la conducta alimentaria, 373
trastornos crónicos del sueño, 733
trastornos hipercinéticos, 474i
trastornos hipocinéticos, 474i
trastornos psicóticos, 373
tricromáticos anómalos, 271
trifosfato de inositol (IP), 189, 397
- espinas dendríticas y, 657
- receptores, 187
triptofano, 166i
trompas de Eustaquio, 315i
tronco del encéfalo
- anatomía, 837-
- centros de control motor, 433, 437
- componentes, 481i
- corte transversal, 842i
- función del SNC, 19
- ganglios del nervio trigémino y, 220
- información coclear, 331
- irrigación, 848i
- localización, 19
- nocicepción, 216
- proyecciones, 686
- proyecciones descendentes, 434i
- proyecciones indirectas, 442
- pruebas calóricas, 359i
- rigidez de descerebración, 457
- sistema somatosensitivo, 22i
- superficie dorsal, 841i
- vista ventral, 840i
Tsimpli, Ianthi-Maria, 818i
tubo neural, 554, 554i, 562, 562i
δ-tubocurarina, 148
tubulina, 585i
Turner, síndrome, 789

U

umami (categoría de gusto), 392, 400i
unidades motoras, 413, 414i, 416i, 417i
unidades motoras fatigables rápidas, 414
unidades motoras lentas, 414

unidades motoras rápidas/resistentes a la fatiga, 414
unión mesencefalopontina, 752i
uniones estrechas, 850
uniones en hendidura, 102, 103i
uniones neuromusculares, 599, 603
Urbach-Wiethe, enfermedad, 777
uréteres, 522i
utrículos, 345, 346i

V

vainas de mielina, 5
Valenstein, Eliot, 695
Valium® (diazepam), 160, 162
varicosidades, definición, 519
vasoconstricción, 522i
vasocorona, 846i
vasopresina, 535
vejiga, 543, 544i
vellosidades aracnoideas, 852i
velocidad de conducción, 63, 68, 71i
ventanas ovales, 317, 319i
ventanas redondas, 318, 319i
ventral, definición, 17, 18i
ventrículos laterales, 19, 534i, 853
veratridina, 90
vermis, 481
vesícula óptica, 254, 564i
vesícula ótica, 568i
vesículas grandes de centro denso, 110, 121i
vesículas pequeñas de centro claro, 110
vesículas sinápticas
- ciclos, 115
- descripción, 8
- exocitosis, 114i
- liberación de neurotransmisores, 111
- liberación de transmisores, 114i
- reciclado local, 114, 115i
- sinapsis químicas, 104

vestibulocerebelo, 480, 481
vestíbulos, localización, 315i
VGLUT (transportadores vesiculares de glutamato), 154i
vías de células K, 302
vía coniocelular, 302
vía corticoestriatal, 460
vía espinotalámica (anterolateral), 217
vía Ras/MAP cinasa, 561
vía retinogeniculoestriada, 284
vía retinohipotalámica, 287
vía visual primaria, 284, 300
VIAAT (transportadores vesiculares de ácidos inhibidores), 156
Viagra® (sildenafil), 546
vías mecanosensitivas, 218i
vías paralelas, 22i, 23
víbora bandeada (*Bungarus multicintus*), 148, 149i
vigilia, 733, 737i, 749i, *véase también* ciclos sueño-vigilia
virus linfocitotrófico de células T humano tipo 1, 73
visión
- estudios de privación, 623, 627i, 629i
- ojo, 249
- períodos críticos, 623
- privación monoocular, 632
- vías centrales, 283

visión de colores
- conos y, 267
- deficiencias, 271i
- espectros de absorción, 268i
- percepción, 269

visión escotópica, 262
visión fotópica, 263
visión mesópica, 263
visión tricomática, 270
visión en túnel, 260

W

Waardenburg, síndrome, 567
Wada, John, 723
Wall, Patrick, 246
Watkins, Jeffrey, 156
Watts, James, 695
Wernicke, Carl, 711
Wieschaus, E., 567
Wiesel, Torsten, 225, 293, 623
Wilkinson, R., 568
Willis, Thomas, 153
Win 55, 173, 173i
Wisconsin Card Sorting Task, 694, 703, 703i
Woolsey, Clinton, 450
Wurtz, Robert, 466

X

xantinas, 167

Y

Yarbus, Alfred, 499
Young, Michael, 742
Young, Thomas, 269
yunque, 317

Z

Zic2, 586, 587i
zona ventricular, 570
zonas sinápticas, 11i

www.labibliotecamedica.org
“Donde se prestan los libros para siempre”